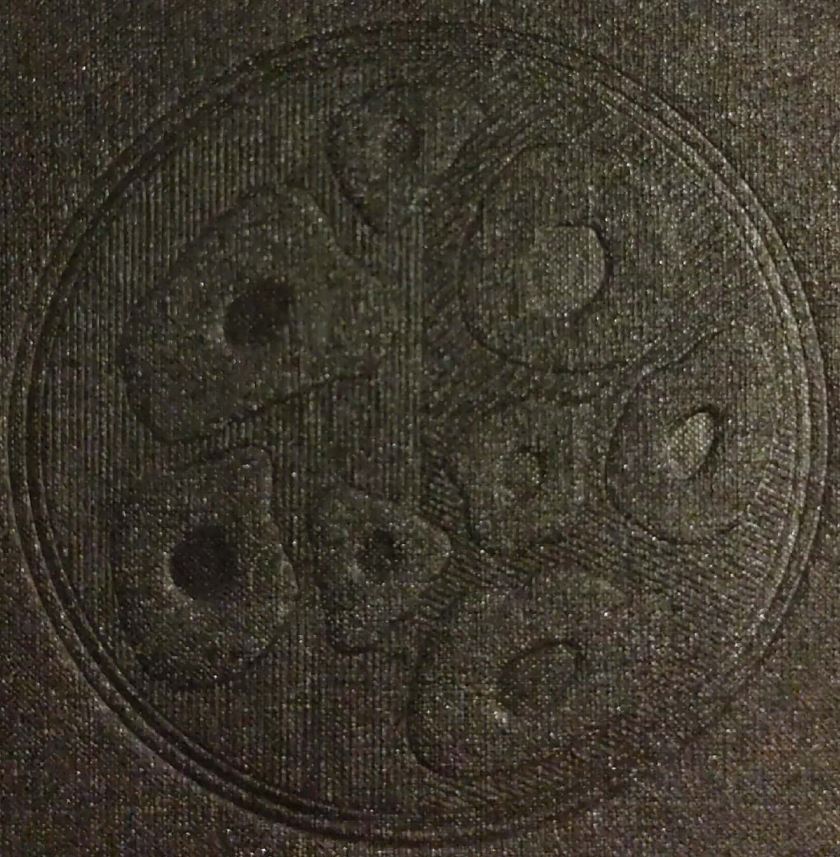
H. RADU

PATOLOGIA unității motorii



EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

PATOLOGIA unității motorii

Au colaborat:

ANGELO DaRONCH – (Centrul de dinamică a sistemelor C.N.R. Padova); MARIO FURLANUT – (Institutul de farmacologie, Universitatea din Padova); VIOLETA IONESCU – (Laboratorul de microscopie electronică, Institutul de patologie și genetică medicală „Dr. V. Babeș", București); INGEBORG KILLYEN; ALICE MARIAN, MIHAI POPESCU, ANTONETA RADU, ANA MARIA ȘERBU – (Spitalul de patologie neuromusculară Vilcele).

Scanned with OKEN Scanner

Tuturor celor care suferă și speră

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag.

1. CONCEPTUL DE UNITATE MOTORIE *(H. Radu)* 17

1.1. Morfofiziologia neuronului motor spinal 17
1.2. Tipuri de unități motorii . . . 18
1.2.1. Distribuția spațială și caracteristicile tipologice ale fibrelor musculare constitutive ale UM 18
1.2.2. Plasticitatea UM 22
1.2.3. Compoziția în UM a mușchilor și raportul de inervație . 24
1.2.4. Heterogenitatea motoneuronilor spinali 24

2. PARAMETRII MORFOMETABOLICI IN PATOLOGIA UNITĂȚII MOTORII *(H. Radu, A. DaRonch, V. Ionescu, A. Marian, A. Radu)* . . 28

2.1. Electrogeneza 28
2.1.1. Electrogeneza normală a fibrei musculare 28
2.1.1.1. Fenomenul de acomodare . 28
2.1.1.2. Ciclul de recuperare . . . 29
2.1.1.3. Teoria potențialului de acțiune 29
2.1.1.4. Cinetica modificărilor de conductanță 29
2.1.2. Interpretarea moleculară a electrogenezei 30
2.1.3. Electrogeneza patologică . . 32
2.1.3.1. Activitatea bioelectrică spontană 32

Pag.

2.1.3.2. Activitatea bioelectrică repetitivă 34
2.1.3.3. Potențialul de unitate motorie (PUM) normal și patologic 38
2.1.3.3.1. PUM normal 38
2.1.3.3.2. Modificările patologice ale PUM 39
2.1.3.3.3. Sincronizarea PUM . . . 39
2.1.3.4. Potențialele evocate musculare 40
2.1.3.5. Potențiale evocate musculare prin stimulare repetitivă . . 41
2.1.3.6. Curba intensitate-durată . 41
2.1.3.7. Potențialele celulare musculare 42
2.1.4. Tipuri de trasee EMG . . . 42
2.1.5. Interpretarea cantitativă a EMG 44
2.2. Morfopatologia musculară . . 45
2.2.1. Structura mozaicului muscular normal 45
2.2.2. Modificările histopatologice ale mușchiului 46
2.2.2.1. Modificări nucleare . . . 46
2.2.2.2. Leziuni degenerative ale fibrei 49
2.2.2.3. Modificări arhitecturale . . 49
2.2.2.4. Reacția interstițială . . . 61
2.2.3. Modificări ultrastructurale ale mușchiului 63
2.2.3.1. Sarcolema 63
2.2.3.2. Sistemul T și reticulul sarcoplasmatic 63
2.2.3.3. Mitocondriile 63

Scanned with OKEN Scanner

2.2.3.4. Miofibrilele 71
2.2.3.5. Lizozomii 71
2.2.3.6. Sarcoplasma 71
2.2.4. Modificările mozaicului muscular 73
2.2.4.1. Modificările calitative. Atrofii de tip 73
2.2.4.2. Modificările cantitative. Anomalii de distribuție . . . 74
2.3. Comportamentul mușchiului patologic în cultura de țesut . . 80
2.4. Imunopatologia mușchiului . . 81
2.5. Biochimia patologică a mușchiului 82

3. SEMEIOLOGIE *(I. Killyen, A. M. Șerbu)* 92

3.1. Atrofia musculară 94
3.1.1. Clasificare 94
3.1.1.1. Amiotrofii primitive . . . 94
3.1.1.2. Amiotrofii secundare . . . 94
3.1.2. Metode de examinare clinică 94
3.1.3. Topografia 95
3.1.4. Topografia în cadrul UM . 96
3.1.4.1. Amiotrofii primitive . . . 96
3.1.4.2. Amiotrofii secundare . . . 96
3.1.4.2.1. Amiotrofii mielopatice . . 96
3.1.4.2.2. Amiotrofii radiculare . . 96
3.1.4.2.3. Amiotrofii din leziunile de plex 97
3.1.4.2.4. Amiotrofii prin leziuni ale nervilor periferici 97
3.1.5. Forme particulare semeiologic 97
3.1.6. Raportul dintre amiotrofii și deficitul de forță musculară . 98
3.2. Deficitul de forță musculară . . 100
3.2.1. Tehnica generală de examinare 101
3.2.1.1. Examinarea forței musculare la bolnavul în repaus . . 102
3.2.1.2. Examinarea forței musculare la bolnavul în acțiune . . 103
3.2.2. Interpretarea deficitului de forță musculară 106
3.2.2.1. Parezele de origine centrală 109
3.2.2.2. Leziunile de origine nucleară 109
3.2.2.3. Paraliziile radiculare și paraliziile din leziunile de plex și de nervi periferici 109
3.2.2.4. Parezele miastenice . . . 110
3.2.2.5. Parezele determinate de un proces muscular primar . . 110
3.2.2.6. Rupturi de tendoane, fracturi, luxații, artroze 110
3.3. Hipertrofia musculară 111
3.3.1. Hipertrofiile musculare fiziologice 111
3.3.2. Hipertrofiile musculare secundare bolilor endocrine . . . 111
3.3.2.1. Hipotiroidismul 111
3.3.2.2. Acromegalia 111
3.3.2.3. Sindromul Berardinelli . . 112
3.3.3. Hipertrofiile musculare în afecțiunile neurogene 112
3.3.4. Hipertrofiile musculare în afecțiunile miogene 112
3.3.5. Hipertrofia *musculorum vera* . 113
3.4. Fatigabilitatea 113
3.5. Sindromul miastenic 114
3.6. Tonusul muscular 116
3.7. Modificările de reflexe . . . 118
3.7.1. Reflexele osteotendinoase (ROT) 118
3.7.1.1. Hiporeflexie sau areflexie osteotendinoasă 118
3.7.1.2. Hiperreflexie osteotendinoasă 118
3.7.2. Reflexele ideomusculare . . 119
3.7.3. Reflexul cutanat plantar . . 119
3.8. Mișcări spontane 119
3.8.1. Fasciculațiile 119
3.8.2. Miokimia 120
3.8.3. Spasmul clonic facial . . . 121
3.9. Retracțiile musculotendinoase . 121
3.10. Simptome și semne din partea nervilor cranieni 122
3.10.1. Nervul optic 122
3.10.1.1. Atrofia optică 122
3.10.1.2. Retinita pigmentară ereditară 122
3.10.2. Nervii oculomotori 122
3.10.2.1. Tulburările motilității oculare de origine supranucleară . 123
3.10.2.2. Oftalmoplegia nucleară . . 123
3.10.2.3. Oftalmoplegiile prin leziuni periferice 123
3.10.2.4. Oftalmoplegiile determinate de cauze locale 126
3.10.3. Nervul trigemen 126
3.10.4. Nervul facial 126
3.10.4.1. Paralizii periferice . . . 126
3.10.4.2. Afectarea primară a mușchilor faciali 127
3.10.5. Nervul acustico-vestibular . 128
3.10.6. Nervul glosofaringian și nervul vag 128
3.10.7. Nervul spinal (accesor) . . 128

Scanned with OKEN Scanner

3.10.8. Nervul hipoglos 129
3.10.9. Afectări multiple de nervi cranieni 129
3.11. Sindromul senzitiv 129
3.11.1. Tulburări de sensibilitate subiectivă 130
3.11.2. Tulburări de sensibilitate obiectivă 131
3.11.2.1. Sindromul cordonal posterior 131
3.11.2.2. Sindromul senzitiv al cornului posterior şi al comisurii anterioare 131
3.11.2.3. Sindromul radicular . . . 131
3.11.2.4. Sindromul de leziune a nervilor periferici 132
3.12. Miotonia 132
3 12.1. Topografie 133
3.12.2. Debutul 133
3.12.3. Miotonia activă 133
3.12.4. Factorii ce influenţează miotonia 134
3.12.5. Miotonia mecanică . . . 135
3.13. Tulburări psihice 136
3.13.1. Miastenie 136
3.13.2. Distrofia miotonică 137
3.13.3. DMP X-recesivă malignă Duchenne 137

4. PATOLOGIA NEURONULUI MOTOR *(H. Radu)* 142

4.1. Efectele denervării asupra interrelaţiilor morfofuncţionale din fibra musculară striată . . . 142
4.1.1. Aspectele electrofiziologice ale denervării experimentale . . 143
4.1.2. Transportul axoplasmatic şi ABS 145
4.1.3. Rolul trofic al inervaţiei . . 145
4.2. Afecţiunile neuronului motor . 148
4.2.1. Simptomatologia clinică generală 148
4.2.2. EMG 149
4.2.3. Morfopatologia musculară . 149
4.2.4. Enzimograma serică 151
4.2.5. Factorii etiologici implicaţi în patogeneza ANM 151
4.2.6. Formele clinico-genetice ale ANM 152
4.2.6.1. Amiotrofiile spinale progresive 152
4.2.6.1.1. Atrofia musculară progresivă infantilă Werdnig-Hoffmann 152
4.2.6.1.2. Amiotrofie spinală progresivă juvenilă pseudomiopatică Wohlfart-Kugelberg-Welander (WKW) . . . 154
4.2.6.1.3. Atrofia musculară spinală scapuloperonieră 154
4,2.6.2. Sindromul tip SLA . . . 156
4.2.6.2.1. Tipul sporadic al adultului (Charcot) 157
4.2.6.2.2. Tipul juvenil al SLA . . 158
4.2.6.2.3. Forma familială 160
4.2.6.2.4. Complexul Guam: SLA-parkinsonism-demenţă . . . 160
4.2.6.3. Atrofia musculară progresivă Aran-Duchenne 161
4.2 6.4. Interesarea periferică în eredoataxii 162
4.2 6.5. Atrofia cortico-striato-spinală Jakob-Creutzfeld 162
4.2.6.6. Fenocopii ale ANM . . . 162

5. PATOLOGIA NERVULUI MOTOR *(H. Radu)* 170

5 1. Morfologia nervului motor . . 170
5.2. Metabolismul nervului . . . 171
5.2.1. Compoziţia chimică a axoplasmei 171
5.2.2. Fluxul şi transportul axoplasmatic 172
5.3. Mielinogeneza periferică . . . 173
5.3.1. Componentele chimice ale mielinei 173
5.3.1.1. Constituentele lipidice . . 173
5.3.1.2. Glicolipidele 174
5.3.1.3. Proteinele mielinei . . . 175
5.3.2. Metabolismul mielinei periferice 175
5.3.3. Organizarea structurală a mielinei 176
5.3.4. Funcţiile mielinei 176
5.4. Fiziologia nervului 177
5.5. Patologia generală a nervului . 178
5.5.1. Degenerescenţa axonală . . 178
5.5.2. Demielinizarea segmentară . 180
5.5.3. Neuropatia hipertrofică . . 185
5.6. Patologia clinică a neuropatiilor 186
5.6.1. Polineuropatiile (PNP) axonale 186
5.6.1.1. PNP axonale dezintegrative . 186
5.6.1.1.1. Leziunile traumatice ale nervului 186
5.6.1.1.2. Neuropatiile prin compresie 188
5.6.1.1.3. PNP toxice 189
5.6.1.1.4. PNP carenţiale 191
5.6.1.1.5. PNP dismetabolice . . . 193

Scanned with OKEN Scanner

5.6.1.1.6. PNP cu determinism genetic 194
5.6.1.2. PNP distrofice 197
5.6.1.2.1. Atrofia musculară peroneală Charcot-Marie-Tooth . 197
5.6.2. PNP demielinizante 201
5.6.2.1. PNP hipertrofice 201
5.6.2.1.1. Boala Refsum 201
5.6.2.1.2. PNP recurentă idiopatică . 202
5.6.2.1.3. PNP ereditară cu risc de paralizie la presiune . . 203
5.6.2.2. PNP degenerative 203
5.6.2.2.1. PNP intra- sau postinfecţioase 203
5.6.2.2.2. PNP dismetabolice . . . 206
5.6.2.2.3. PNP demielinizante degenerative genetice 207
5.6.2.3. PNP dismorfogenice demielinizante 207
5.6.2.3.1. PNP din cadrul dislipidozelor 207
5.6.2.3.2. PNP din cadrul paraproteinozelor 209
5.6.3. PNP combinate 210
5.6.3.1. PNP diabetică 210
5.6.3.2. PNP asociate colagenozelor . 211
5.6.4. PNP senzitive 211
5.6.4.1. Insensibilitatea congenitală la durere 212
5.6.4.2. Disautonomia familială Riley-Day 212
5.6.4.3. PNP acrodistrofică Thevénard 212

6. PATOLOGIA PLĂCII NEUROMUSCULARE *(H. Radu, M. Furlanut)* . 222

6.1. Morfofiziologia normală a PNM 222
6.1.1. Structura morfologică a PNM 222
6.1.2. Fiziologia transmisiei sinaptice 224
6.1.2.1. Sinteza acetilcolinei . . . 224
6.1.2.2. Eliberarea mediatorului . . 225
6.1.2.3. Inactivarea mediatorului . . 227
6.1.2.4. Efectul molecular al mediatorului la nivelul receptorului . 227
6.1.2.5. Natura proteinei receptoare . 228
6.2. Farmacologia PNM 229
6.2.1. Mecanismul de acţiune . . 229
6.2.2. Principalii reprezentanţi ai substanţelor cu acţiune asupra transmisiei neuromusculare . 229
6.3. Patologia clinică a plăcii neuromusculare 235
6.3.1. Testele EMG de obiectivare a fenomenului miastenic . . . 235
6.3.2. Aspectele clinice ale patologiei PNM 238
6.3.2.1. Evoluţia naturală şi prognosticul miasteniei 238
6.3.2.2. Forme particulare de miastenie 240
6.3.2.3. Miastenia simptomatică . . 241
6.3.2.4. Sindromul Eaton-Lambert . 242
6.3.2.5. Alte tipuri de bloc al transmisiei neuromusculare . . 243
6.4. Fiziopatologia blocului sinaptic 244
6.4.1. Blocul presinaptic . . . 244
6.4.2. Blocul postsinaptic . . . 244
6.5. Morfopatologia muşchiului miastenic 246
6.6. Concomitenţe imunologice în miastenie 247
6.6.1. Histocompatibilitatea în miastenie 248
6.6.2. Relaţiile timus-miastenie . . 248
6.6.2.1. Morfologia timusului în miastenie 248
6.6.2.2. Ipoteza timitei autoimune . 250
6.7. Sindromul miasteniform cu rezistenţă şi toleranţă excesivă la anticolinesterazice 251
6.8. Sindromul miastenic consecutiv absenţei ACHE S16 251

7. DISTROFIILE MUSCULARE PROGRESIVE *(H. Radu)* 261

7.1. Tabloul clinic al DMP 261
7.1.1. DMP X-recesivă Duchenne . . 263
7.1.2. DMP X-recesivă benignă Becker-Kiener 264
7.1.3. Fenotipul Duchenne la sexul feminin 265
7.1.4. DMP cu transmisie autosom-recesivă la copil 266
7.1.5. DMP de centură 266
7.1.6. DMP facio-scapulo-humerală . 267
7.1.7. DMP distală 268
7.1.8. DMP oculară 270
7.1.9. DMP oculo-faringiană . . . 271
7.1.10. DMP congenitale 272
7.2. Diagnosticul paraclinic al DMP. 273
7.2.1. Enzimograma serică 273
7.2.2. Morfopatologia muşchiului distrofic 274
7.2.2.1. Histologie şi histoenzimologie 274
7.2.2.2. Microscopia electronică . . 276

Scanned with OKEN Scanner

7.2.2.3. Miopatie în neuropatie și neuropatie în miopatie . . . 276
7.2.3. EMG 277
7.3. Patogeneza DMP 277
7.3.1. Teoria vasculară 278
7.3.2. Teoria neurogenă 278
7.3.3. Teoria miogenă 279

8. PATOLOGIA COMPARTIMENTELOR METABOLICE ȘI A SUBSTANȚELOR CELULARE *(H. Radu)* . 288

8.1. Fibra musculară striată — Interrelații morfometabolice 288
8.1.1. Sarcolema 288
8.1.2. Mitocondria musculară 292
8.1.3. Reticulul sarcoplasmatic . . . 295
8.1.4. Elementele contractile . . . 296
8.1.5. Sarcoplasma 300
8.1.6. Ribozomii 300
8.1.7. Lizozomii 300
8.1.8. Aparatul Golgi 300
8.2. Patologia sarcolemei 301
8.2.1. Miotoniile 301
8.2.1.1. Miotonia congenita Thomsen 301
8.2.1.2. Distrofia miotonică Steinert 302
8.2.1.2.1. Simptomatologia clinică . 302
8.2.1.2.2. Forme clinice particulare 307
8.2.1.3. Morfologia mușchiului miotonic 310
8.2.1.4. EMG clinică 312
8.2.1.5. Biochimia mușchiului miotonic 312
8.2.1.6. Ipotezele explicative ale fenomenului miotonic . . . 314
8.2.2. Paramiotonia Eulenburg . . 318
8.2.3. Paralizia periodică paramiotonică 319
8.2.4. Paraliziile paroxistice disionice 320
8.2.4.1. Metabolismul normal al K^+ muscular 320
8.2.4.2. Paralizia paroxistică familială hipokaliemică 321
8.2.4.3. Adinamia episodică ereditară hiperkaliemică 325
8.2.4.4. Paralizia periodică normokaliemică — normonatremică, sensibilă la sodiu 326
8.2.4.5. Biochimia musculară . . . 326
8.2.4.6. Parametrii bioelectrici ai sarcolemei 328
8.2.4.7. Fiziopatologia paroxismelor paretice 328
8.3. Patologia reticulului sacroplasmatic 332
8.3.1. Miopatia sarcotubulară . . . 332
8.3.2. Miopatia cu agregate tubulare 332
8.3.3. Miopatia prin deficit de factor relaxant 333
8.4. Patologia mitocondrială . . . 333
8.4.1. Boala mitocondrială autonomă (miopatia hipermetabolică) . 333
8.4.2. Miopatii mitocondriale cu tezaurizare lipidică 335
8.4.3. Miopatii mitocondriale dismorfice 337
8.4.3.1. Miopatia megaconială . . 337
8.4.3.2. Miopatia pleoconială . . . 338
8.4.4. Miopatia mitocondrială din oftalmoplegii 339
8.4.5. Miopatii prin defecte ale sistemului citocromic 340
8.5. Patologia elementelor contractile 340
8.5.1. Miopatia familială cu liză miofibrilară limitată la fibrele de tipul I 340
8.5.2. Miopatia cu corpi dermatoglifici („fingerprint body") . . 340
8.5.3. Miopatia nemalinică . . . 341
8.5.4. Miopatia cu agregate miofibrilare 345
8.5.5. Miopatia cu corpi zebrați („Zebra body" myopathy) . . 345
8.6. Patologia ribozomală 346
8.7. Patologia miogenezei 346
8.7.1. Central core disease . . . 346
8.7.2. Miopatia miotubulară/centronucleară 349
8.7.3. Miopatia cu degenerescența celulelor satelite 353
8.8. Miopatii prin disproporție de tip 353
8.9. Glicogenozele musculare . . 354
8.9.1. Metabolismul glicogenului muscular 354
8.9.2. Patologia metabolismului glicogenului 357
8.9.2.1. Glicogenoza tip II Pompe . 357
8.9.2.2. Glicogenoza tip III Cori — Forbes 360
8.9.2.3. Glicogenoza tip IV Anderson 360
8.9.2.4. Glicogenoza tip V McArdle — Schmid — Pearson 361
8.9.2.4.1. Forme particulare de glicogenoză tip V 362

8.9.2.4.2. Alte anomalii ale sistemului fosforilazic 362
8.9.2.4.3. Glicogenoza tip X . . . 363
8.9.2.4.4. Fenocopii ale glicogenozei tip V 363
8.9.2.5. Glicogenoza tip VII Thomson 364
8.9.2.6. Glicogenoza tip VIII Tarui . 364
8.9.2.7. Glicogenoza tip IX . . . 364
8.9.2.8. Glicogenoza tip X Hug . . 364
8.9.2.9. Glicogenoza prin defecte enzimatice multiple 364
8.9.2.10. Miopatia metabolică ereditară mioglobinurică prin glicoliză anormală 365
8.9.2.11. Miopatia cu acumulare de glucozamino (sialo) glicani 366

9. POLIMIOZITELE *(M. Popescu, H. Radu)* 387

9.1. Polimiozitele primitive 388
9.1.1. Simptomatologie clinică . . . 388
9.1.1.1. Polimiozita acută 388
9.1.1.2. Polimiozita subacută . . . 389
9.1.1.3. Polimiozita cronică 389
9.1.2. Teste de laborator clinic . . 392
9.1.3. Electromiografia 393
9.1.4. Morfopatologia musculară . 394
9 1.4.1. Modificările degenerative . . 394
9 1.4.2. Modificările regenerative . 394
9.1.4.3. Infiltrații perivasculare inflamatorii 395
9.1.4.4. Histoenzimologie 395
9.1.4.5. Aspecte ultrastructurale . . 397
9.1.4.5.1. Leziunile miofibrilare . . 397
9.1.4.5.2. Leziunile interstițiale . . 397
9.1.4.5.3. Fenomenele de regenerare 397
9.1.4.5.4. Leziunile vasculare . . . 399
9.1.4.5.5. Incluziunile virale . . . 399
9.1.5. Patogeneza 399
9.2. Polimiozite de escortă . . . 402
9.2.1. Polimiozita în cadrul bolii canceroase 402
9.2.2. Sarcoidoza musculară . . . 403
9.2.3. Miopatia vacuolară în lupusul eritematos 404
9.2.4. Afectarea musculară în periarterita nodoasă 405
9.2.5. Polimialgia reumatică . . . 405
9.2.6. Polimiozita din sindromul Sjögren și poliartrita reumatică 406
9.3. Miozita osificantă progresivă . 406
9.3.1. Clasificare 406
9.3.2. Simptomatologie 407
9.3.3. Histopatologie 409
9.4. Diagnosticul pozitiv al polimiozitelor 409

10. MIOPATIILE ENDOCRINE *(H. Radu)* 414

10.1. Miopatiile tiroidiene 414
10.1.1. Miopatia tireotoxică cronică 414
10.1.2. Miopatia tireotoxică acută . 417
10.1.3. Patologia musculară în hipotiroidism 417
10.1.3.1. Sindromul Kocher – Debré – Semelaigne 417
10.1.3.2. Sindromul Hoffman . . . 417
10.1.3.3. Miopatia hipotiroidiană . . 417
10.1.4. Paralizia periodică tirotoxică 419
10.2. Miopatia hiperparatiroidiană . 420
10.3. Afectarea musculară în disfuncțiile corticosuprarenale . 422
10.4. Interesarea neuromusculară în gigantismul hipofizar 423

11. VARIA *(A. M. Serbu, H. Radu, M. Popescu)* 428

11.1. Sindromul artrogripotic . . . 428
11.2. Sindromul „omului rigid" . . 431
11.3. Tumorile mușchiului striat . . 433
11.3.1. Tumorile primitive 433
11.3.1.1. Rabdomiomul 433
11.3.1.2. Rabdomiosarcomul . . . 434
11.3.1.3. Tumori cu componentă rabdomioblastică 434
11.3.2. Sindroamele musculare paraneoplazice 434
11.3.3. Tumorile metastazice . . . 434
11.3.4. Afectarea musculară în sindromul carcinoid 435
11.4. Hiperpirexia malignă . . . 435
11.5. Mioglobinuriile 435
11.5.1. Mioglobinuriile secundare . 436
11.5.1.1. Mioglobinurii ischemice și traumatice 436
11.5.1.2. Mioglobinurii toxice . . . 436
11.5.1.3. Mioglobinurii metabolice . 436
11.5.1.4. Mioglobinurii inflamatorii . 436
11.5.2. Mioglobinurii idiopatice . . 436

Scanned with OKEN Scanner

11.6. Mialgia epidemică (pleurodinie; boala Bornholm) . . . 437

12. GENETICA AFECȚIUNILOR UNITĂȚII MOTORII *(H. Radu, I. Killyen)* 441

12.1. Distrofiile musculare progresive 442
12.1.1. DMP X-recesivă Duchenne . 442
12.1.1.1. Existența sau ficțiunea formelor subclinice 442
12.1.1.2. Fenotipul Duchenne . . . 443
12.1.1.3. Detectarea stării de vectoare 445
12.1.1.4. Valoarea reală a ratei mutaționale 448
12.1.2. DMP X-recesivă benignă Becker-Kiener 448
12.1.3. Forme particulare de DMP X-recesivă 448
12.1.4. Consultul genetic în DMP X-recesivă 448
12.1.5. DMP de centură 449
12.1.6. DMP facio-scapulo-umerale . 450
12.1.7. DMP distale 450
12.1.8. DMP oculară 450
12.1.9. DMP oculo-faringiană . . . 450
12.2. Miotoniile 451
12.2.1. Miotonia congenita . . . 451
12.2.1.1. Forma autosomală dominantă 451
12.2.1.2. Forma autosomală recesivă generalizată 451
12.2.2. Distrofia miotonică Steinert . 453
12.2.2.1. Anomaliile cromozomiale . 454
12.2.2.2. Antepoziția și progresia . 454
12.2.2.3. Distrofia miotonică infantilă, distrofia miotonică congenitală, miotonia disembrioplazică Pruzanski și diplegia facială Parker 455
12.2.2.4. Diagnosticul prenatal al distrofiei miotonice 455
12.2.2.5. Sintropii ale distrofiei miotonice cu alte afecțiuni genetice 456
12.2.3. Paramiotonia congenita Eulenburg 456
12.3. Paraliziile paroxistice diskaliemice 458
12.3.1. Paralizia paroxistică hipokaliemică 458
12.3.2. Paralizia paroxistică paramiotonică 458
12.3.3. Adinamia episodică ereditară Gamstorp 458
12.3.4. Paralizia paroxistică normokaliemică, normonatriemică, dependentă de Na Poskanzer-Kerr 459
12.4. Glicogenozele 459
12.5. Afecțiunile neuronului motor . 459
12.5.1. Amiotrofiile spinale progresive 460
12.5.1.1. Tipul infantil malign Werding-Hoffmann 460
12.5.1.2. Amiotrofia spinală juvenilă pseudomiopatică Wohlfart – Kugelberg – Welander . . 460
12.5.1.3 Tipul intermediar „benign" . 461
12.5.2. Amiotrofia peroneală Charcot – Marie – Tooth . . . 461
12.5.3 Eredoataxia Friedreich . . . 462

13. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL AFECȚIUNILOR UM *(H. Radu, I. Killyen, A. M. Serbu, M. Popescu)* 471

14. TERAPEUTICA AFECȚIUNILOR UNITĂȚII MOTORII *(H. Radu)* . 482

14.1. Terapia distrofiilor musculare progresive 482
14.1.1. Fosfații macroergici . . . 482
14.1.2. Hormonii anabolizanți . . 483
14.1.3. Terapia enzimatică 483
14.1.4. Acidul lactic 483
14.1.5. Fizioterapia 483
14.1.6. Terapia ortopedică 484
14.1.7. Profilaxia distrofiilor musculare 484
14.2. Terapia miotoniilor 484
14.3. Terapia polimiozitelor . . . 485
14.3.1. Tratamentul polimiozitelor primitive 485
14.3.2. Terapia polimiozitelor secundare 486
14.4. Tratamentul paraliziilor diskaliemice 486
14.4.1. Tratamentul paraliziei paroxistice hipokaliemice . . . 486
14.4.2. Tratamentul adinamiei episodice hiperkaliemice 487
14.4.3. Tratamentul formei normokaliemice 487
14.5. Terapia polineuropatiilor . . 487
14.5.1. Tratamentul neuropatiilor dismetabolice primitive . . . 487
14.5.2. Tratamentul polineuropatiilor secundare 487
14.6. Tratamentul miasteniei . . . 488

Scanned with OKEN Scanner

14.6.1. Medicația anticolinesterazică 489
14.6.1.1. Incidentele și accidentele terapiei anticolinesterazice . 490
14.6.1.1.1. Criza miastenică . . . 490
14.6.1.1.2. Criza colinergică . . . 491
14.6.2. Terapia imunosupresivă . . 493
14.6.2.1. Terapia cu ACTH 493
14.6.2.2. Terapia cu hormoni corticosteroizi 494
14.6.2.3. Drenajul limfatic toracic . 496
14.6.2.4. Terapia „țintă" 496
14.6.2.5. Imunosupresoarele de sinteză 496
14.6.2.6. Denervarea sinusului carotidian 496
14.6.3. Timectomia 496
14.6.4. Radioterapia 493
14.6.5. Tratamentul sindroamelor miastenice 493
14.6.6. Tratamentul sindromului miasteniform paraneoplazic Eaton-Lambert 498
Index analitic 509

Scanned with OKEN Scanner

Abrevieri utilizate în text

ABS – activitate bioelectrică spontană
ACH – acetilcolină
ACHE – acetilcolinesterază
ADH – alcool dehidrogenaza
3′5′ AMPc – acid adenosin 3′, 5′-monofosforic, forma ciclică
$^{2+}$ALD – aldolaza
ANM – afecţiunile neuronului motor
CAF – Ca activating factor
Celula S – celulă Schwann
CFK – creatin fosfochinaza
DMP – distrofiile musculare progresive
dms – demielinizare segmentară
DW – degenerescenţă waleriană
EPP – potenţial de placă (end plate potential)
F-6-P – fructozo-6-fosfat
F-1, 6-P2 – fructozo-1, 6-difosfat
F-6-PK – fructozo-6-fosfatchinaza
GAPDH – gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaza
αGPDH – glicerofosfat dehidrogenaza
GK – glicerochinaza
G-1-P – glucozo-1-fosfat
G-6-P – glucozo-6-fosfat
G-6-PDH – glucoza-6-fosfat-dehidrogenaza
HK – hexochinaza
LDH – lactatdehidrogenaza
LDL – low density lipoprotein
LP – lipoproteine
MEEP – potenţial miniatural de placă (miniatural and plate potential)
NAD – nicotinamid adenin dinucleotid
NADH – nicotinamid adenin dinucleotid forma redusă
NADHTR – NADH – tetrazolium reductaza
NMSL – neuron motor spinal lent
OF – oculofaringiană (DMP)
OEP – oftalmoplegie externă progresivă
PA – potenţial de acţiune
PE, POE – potenţial evocat
PEP – fosfoenolpiruvat
PGK – 3-fosfogliceratchinaza
PGM – fosfogliceratmutaza
PK – piruvatchinaza
Pm – potenţial de membrană
PR – potenţial de repaus
PUM – potenţial de unitate motorie
TIM – triozofosfatizomeraza
TTX – tetrodoxină
TUM – teritoriul unităţii motorii
UM – unitate motorie
UML – unitate motorie lentă
UMR – unitate motorie rapidă
VCM – viteza de conducere motorie
VCS – viteza de conducere senzitivă

Scanned with OKEN Scanner

Termeni străini frecvent utilizaţi în text

core – simbure
target – ţintă
splitting – fragmentare
ragged-red – zgrunţuros
diyng-back neuropathy – neuropatie terminală

Scanned with OKEN Scanner

Cuvînt înainte

Cea mai ingrată ipostază pentru un autor este aceea de a-și prezenta singur lucrarea și aceasta cu atît mai mult cu cît prezenta monografie este o primă tentativă, cu puține analogii chiar în literatura medicală internațională.

„Neurologii nu cunosc patologia neuromusculară" afirma cineva care este „cineva" în acest domeniu: Ludo van Bogaert. Lumea are în general impresia că patologia unității motorii este un capitol periferic, chiar și la figurat. În această ipostază de „cenușăreasă" a neurologiei, patologia neuromusculară constituie pentru cei mai mulți o preocupare circumstanțială, readusă pe prim plan cu ocazia vreunui simpozion, unde se impune a fi prezenți cu o comunicare (tot cu valoare circumstanțială). Și totuși, maeștrii necontestați ai neurologiei au avut, parafrazîndu-l pe d'Alambert, „onoarea de a-și da numele" unor boli musculare; nu mai puțin de patru premii Nobel au fost conferite în ultimul deceniu pentru lucrări de fiziologie a unității motorii.

Mușchiul și nervul au, printre alte proprietăți, una destul de incomodă pentru cei nechemați: sînt direct abordabili și, implicit, limitează tendințele speculative, excluzînd afirmațiile gratuite, de unde și validitatea datelor furnizate la bursa valorilor științifice.

Această monografie abordează două concepte: conceptul de unitate motorie și conceptul de conflict între generații. Clinicianul de școală veche va fi uimit aflînd că în spatele sindromului de neuron motor periferic, la singular, i se ascund peste 400 de afecțiuni genetic, biochimic, electrofiziologic și morfologic distincte.

Abordarea patologiei unității motorii nu înseamnă a ști aproape totul despre aproape nimic: înseamnă un minimum de 20 000 de cazuri în România, adică o prevalență comparabilă cu a unor afecțiuni pentru care există clinici, catedre și chiar institute specializate. Este adevărat că despre tuberculoză, de exemplu, se știe mult mai mult, inclusiv cum se poate vindeca.

Chiar dacă colajul este și el o artă, această carte nu a fost compusă cu foarfeci și lipici, dintr-o experiență livrescă, ci din una directă; ea nu repetă ceea ce s-a scris bine în alte părți, ci încearcă să corecteze erori și să prevină orori diagnostice sau terapeutice. De aceea nu este o carte „cuminte": insistă asupra unor lucruri cu adevărat noi și se limitează

Scanned with OKEN Scanner

la aluzii privind locurile comune. Nu este și nu putea fi o carte foarte accesibilă, dar ceva vor înțelege toți: e nevoie de mult creier pentru a înțelege machina carnis.

Inexistența unor lucrări de electrofiziologie și histoenzimologie, de dată recentă, a obligat la unele creații terminologice; alteori, terminologia originală a fost reprodusă ca atare: e preferabil termenul „ragged-red" celui de „zgrunțuros", tot așa cum se preferă cravată și nu gîtlegău, batistă și nu nasuflete.

Cartea este un omagiu adus celor care au înțeles că tehnica subtilă nu dezumanizează medicina, ci lărgește spațiul prehensibil al medicului, ajutîndu-l să se apropie de dezideratul euristic suprem pentru un biolog: cunoașterea de sine la nivel molecular.

Exprim pe această cale mulțumirile cele mai sincere Clinicii neurologice din Timișoara, unde cu ani în urmă, într-un climat propice și stimulant, a germinat această carte; colegilor din numeroase spitale din provincie care, îndrumînd mii de cazuri spre Vîlcele, ne-au acordat creditul lor moral; Muscular Dystrophy Association of America și Consiglio Nazionale delle Ricerche (Roma), pentru sprijinul acordat programelor noastre; prof. J. N. Walton (Newcastle upon Tyne), prof. M. Aloisi și grupului său (Padova), prof. P. Pinelli (Pavia), prof. J. Bethlem (Amsterdam), prof. M. Mumenthaler (Berna), prof. L. P. Rowland (New York), prof. A. E. H. Emery (Glasgow) și multor altora pentru suportul moral și criticile constructive aduse lucrărilor noastre; prof. P. E. Becker și prof. E. Kuhn pentru comunicarea unor date nepublicate; dr. W. K. Engel (Bethesda) și prof. V. Dubowitz (Londra) pentru unele sugestii asupra datelor de histoenzimologie.

Personalul medical al Spitalului de patologie neuromusculară Vîlcele *și-a adus contribuția la redactarea acestei monografii; graficele au fost executate de asist. princ. F. Wild, materialul iconografic de asist. E. Gavrilescu și E. Cașaș; dactilografierea manuscrisului de M. Bucur și M. Bucșa; întocmirea bibliografiei de G. Măntoiu și M. Moruțan. Tuturor le exprimăm întreaga noastră gratitudine.*

Preparatele de microscopie electronică au fost realizate de asist. A. Cean și V. Crudu, iar fotografiile de fotograf A. Șlughian, în cadrul Laboratorului de microscopie electronică al Institutului „Dr. V. Babeș".

Întreaga noastră recunoștință pentru Editura medicală, care a acceptat editarea acestei monografii.

Vîlcele
octombrie 1977

AUTORUL

Scanned with OKEN Scanner

1

CONCEPTUL DE UNITATE MOTORIE

Unitatea motorie este un sistem morfofuncţional integrat, constituit din neuronul motor spinal şi contigentul de fibre musculare inervate, în cadrul căruia se elaborează, vehiculează şi valorifică informaţia trofică şi impulsul depolarizant, ca funcţii fundamentale şi distincte. Această definiţie actualizează pe cea propusă iniţial de Liddell şi Sherrington, (1925) (61).

Generatorul de semnale este motoneuronul spinal, care funcţionează conform legii „totul sau nimic"; funcţia de vehiculare unidirecţională a semnalului elaborat este asigurată de axon într-o manieră discontinuă, saltatorie; cuantificarea informaţiei se realizează la nivel presinaptic, iar decodificarea postsinaptic, efectorul sistemului fiind fibra musculară striată.

1.1. Morfofiziologia neuronului motor spinal

Neuronii motori spinali (NMS) sînt plasaţi în coarnele anterioare ale măduvei, unde constituie grupe funcţionale distincte pentru fiecare structură periferică inervată.

Date foarte exacte asupra topografiei NMS la om au fost furnizate de studiul măduvei provenind de la bolnavi cu poliomielită. Ca regulă generală α-motoneuronii fazici constituie coloane extinse pe mai multe neuromere; coloanele care inervează flexorii sînt plasate mai medial şi mai caudal decît cele corespunzătoare extensorilor. Gruparea neuronilor γ-fazici inervînd fibrele intrafuzale este mai puţin tranşant delimitată (29 a).

Henneman şi colab. (1965) au sugerat că dimensiunea anatomică a NMS constituie un parametru critic în funcţionalitatea UM, fiind corelabil, pe de o parte, cu excitabilitatea relativă, cu implicaţii directe asupra capacităţii de recrutare, iar pe de altă parte, determinînd proprietăţile UM inervate. VCM şi impedanţa unităţii de membrană, ambele indicii fiziologice ale dimensiunii anatomice, sînt corelate cu tipul de UM, indicînd că neuronul UM lente este mai mic decît cel corespunzător UM rapide, deşi

BIBLIOTECA IUBEFT

Scanned with OKEN Scanner

există o arie de superpoziţie în histograma dimensională a NMS (19, 37, 38). Totuşi nu există diferenţe în ceea ce priveşte VCM între neuronii UM rapide, şi implicit nici diferenţe semnificative între dimensiunile NMS.

Postpolarizarea, considerată ca un factor important în controlul frecvenţei de descărcare a NMS, are durate diferite pentru UM lente (UML) şi rapide (UMR) (15).

Dimensiunile neuronului nu constituie probabil factorul cauzal al diferenţelor funcţionale între diversele tipuri de UM, ci mai degrabă unul dintre elementele mai uşor de sesizat, interpuse între cauză şi efect. Probabil că originea variaţiilor de excitabilitate şi capacitate de recrutare rezidă din interacţiunea între diverse proprietăţi intrinseci, dimensiunea fiind doar una dintre ele, şi *pattern*-ul organizării impulsului sinaptic; aşa de exemplu, amplitudinea potenţialului excitator postsinaptic, indus în NMSL de aferenţe de origine fuzală, este corelabilă cu rezistenţa la oboseală, cu activitatea oxidativă a fibrelor musculare din constituţia UM respective şi cu gradul de recrutare (15). Probabil că aferenţele fuzale au un rol decisiv în crearea UM rezistente la oboseală.

Relaţiile între parametrii neuronali şi cei musculari, observaţi în UML, sînt valabile şi pentru UMR (15).

1.2. Tipuri de unităţi motorii

Studiile electrofiziologice şi histoenzimologice (7, 14, 58, 65) au permis identificarea a trei tipuri de UM. Valoarea unei clasificări depinde de capacitatea sa de a rămîne compatibilă şi cu acele proprietăţi ale elementelor clasificate, care nu constituie criterii de clasificare. Un sistem în care departajările se estompează odată cu acumularea de noi informaţii nu este util. Nici clasificarea UM nu face excepţie şi probabil cea mai exactă descriere taxonomică a populaţiei de UM dintr-un muşchi ar fi, cu rare excepţii, cea de spectru continuu.

Există totuşi cîteva elemente informaţionale stabile, verificate direct odată cu posibilitatea studiului corelativ fiziologic şi histochimic al muşchiului (43), care conferă un grad rezonabil de securitate autonomiei celor trei tipuri de UM.

1.2.1. Distribuţia spaţială şi caracteristicile tipologice ale fibrelor musculare constitutive ale UM

Caracterul dispers spaţial, dar uniform tipologic al UM, a fost incontestabil demonstrat de Kugelberg şi Edström (1968), printr-o tehnică elegantă care a constat în stimularea prelungită a axonului corespondent UM, ceea ce determina o epuizare a rezervelor de glicogen în fibrele musculare inervate, care deveneau astfel uşor de identificat histochimic. O tehnică mai subtilă constă în stimularea NMS şi recoltarea POE muscular, prin microelectrozi intracelulari; această tehnică oferă posibilitatea descifrării proprietăţilor intrinseci şi studiul organizării impulsului sinaptic (17, 19).

Organizarea funcţională a UM la om este abordabilă prin determinarea

Scanned with OKEN Scanner

simultană a numărului de UM și a dimensiunilor TUM (7, 49, 62). Diferențierea UM în funcție de raportul dintre vitezele de contracție și relaxare permite individualizarea a două populații distincte; prima rapidă (timp de contracție 35—74 ms) și a doua lentă (78—98 ms) (9, 62). Tipul rapid poate fi subtipizat histoenzimatic. Cu mici variații privind parametrii fiziologici (21) sau structura PNM (27), cele trei tipuri de UM—RF, RR și L — sînt admise de toți autorii, chiar dacă nomenclatura nu este univocă. Fibrele constitutive ale UM se distribuie pe un teritoriu aproximativ circular, teritoriu în care se intrică cu elemente aparținînd altor UM (7, 22, 41). În medie, în limitele suprafeței de dispersie a fibrelor unei UM, doar 17% revine fibrelor proprii, restul TUM fiind populat de fibre aparținînd unităților vecine; numărul unităților de imixtiune este de circa 75 în mușchiul tibial anterior de șobolan (44, 45).

Studiile asupra caracteristicilor mecanice și electrice ale fibrelor musculare (67), tipizarea histoenzimatică (44) și investigațiile corelative asupra acestor parametri (18) permit concluzia că fibrele musculare constitutive ale unei UM sînt omogene, aparținînd aceluiași tip morfometabolic. Cartografierea topochimică a UM sugerează, prin uniformitatea fibrelor constitutive, că această structură omogenă este o achiziție filogenetică adaptată funcției motorii, cu variații de la mușchi la mușchi și de la specie la specie. Există desigur o rațiune funcțională pentru constituția unui anumit mușchi: diafragmul animalelor mici conține UM RR în timp ce cel al animalelor mari este constituit predominant din unități L.

Dat fiind faptul că fibrele diverselor UM se amestecă într-un teritoriu dat, caracterul de spectru continuu al variațiilor parametrilor fiziologici ai UM sugerează că simpla dicotomizare lent-rapid constituie mai mult decît o soluție de necesitate. Unitățile L și R sînt calitativ distincte și între ele nu există interconversiuni în condiții normale. Un argument experimental în acest sens a fost prezentat recent (34): da-

Tabelul 1

Clasificarea unităților motorii

	Rapidă fatigabilă	Rapidă rezistentă	Lentă
Parametrii fiziologici			
Rezistența la oboseală	redusă	moderată	mare
Timpul de contracție (ms)	20—47	30—55	58—110
Tensiunea maximă tetanică (g)	30—130	4,5—55	1,2—12,6
Perioada ascensională a PA (μs)	107±51		190±106
Profilul histochimic			
ATP-aza miofibrilară	+	+	—
ATP-aza „acidă"	±	—	+
Enzimele oxidative	—	+	+
Conținutul în glicogen	+	+	—
Suprafața fibrelor (μm^2)	2 500—8 200 (4 500)	1 700—3 500 (3 000)	1 000—2 200 (1 800)
Numărul de fibre	mare	mediu	redus

Scanned with OKEN Scanner

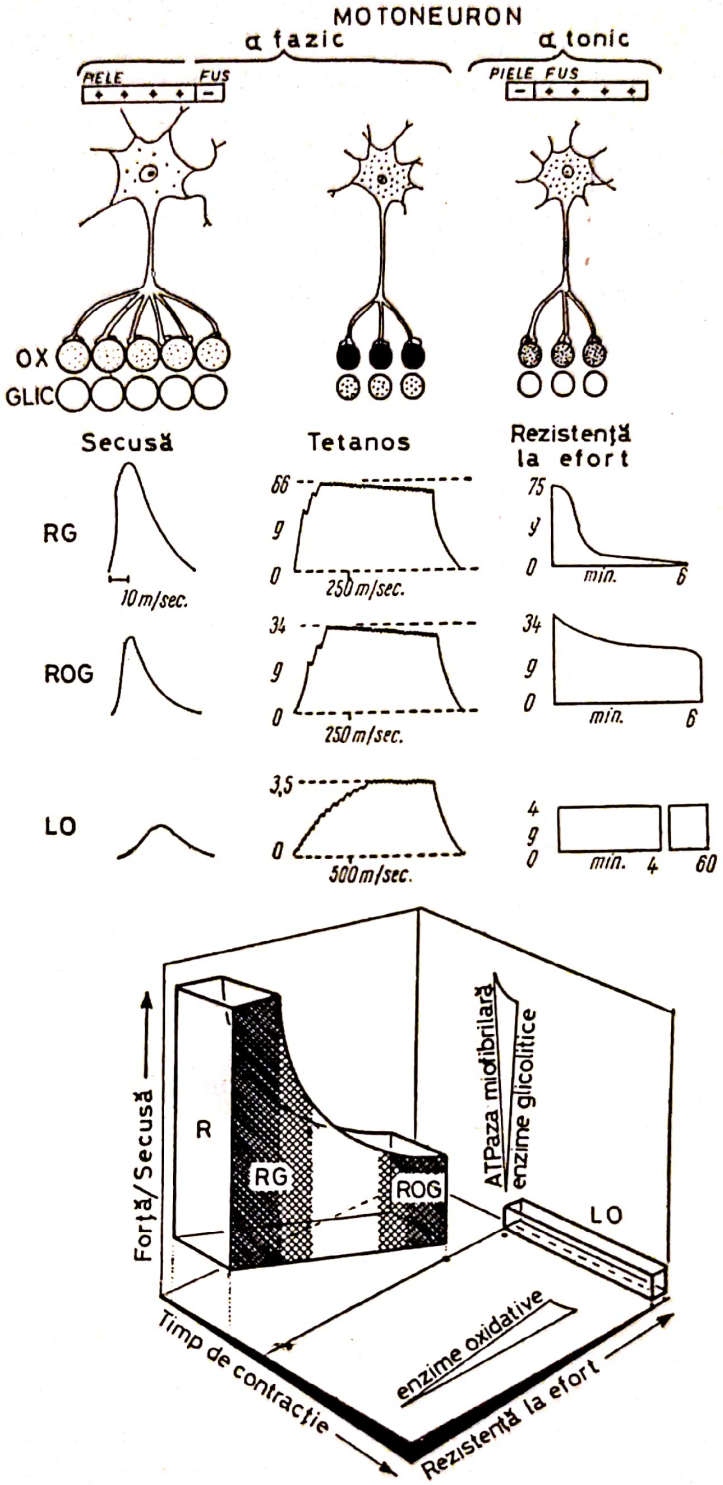


Fig. 1.1. — Prezentarea schematică a structurii şi parametrilor fiziologici ai unităţii motorii.

RG=UM rapidă, profilată glicolitic, echivalenţa RF; ROG=UM rapidă profilată oxidativ, echivalenţa RR; LO=UM lentă profilată oxidativ, echivalenţa L (în parte după R. Close în: Progress in myology, ed. G. W. Bradley şi colab., 1975).

Scanned with OKEN Scanner

torită unei dispoziții anatomice particulare se poate realiza o sutură încrucișată între soleusul lent și plantarul rapid al șoarecelui. După patru săptămîni nu se observă modificări histoenzimatice în structura mozaicului muscular.

mai în condițiile inervării de către nervii cranieni (13).

Pe scara animală, raportul forță/viteză variază, dar raportul între viteza de scurtare a fibrelor RF/L rămîne constant la valoarea de 3,5, valoare care definește și raportul tim-

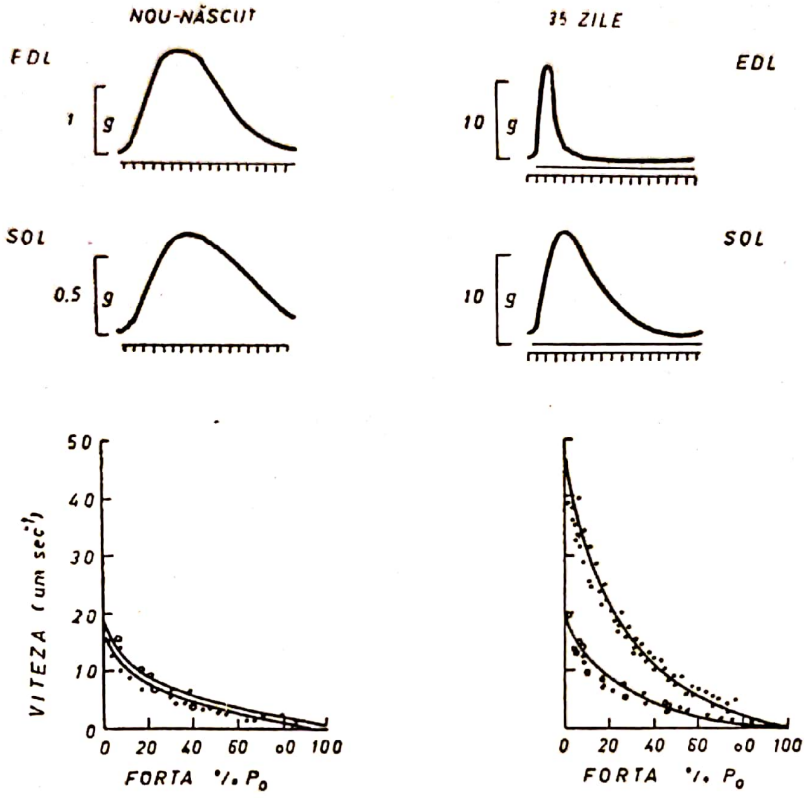


Fig. 1.2. — Evoluția ontogenetică a parametrilor unității motorii (după F. D. Carlson și D. R. Wilkie: *Muscle Physiology*, 1974).

S-au semnalat unele neconcordanțe între parametrii fiziologici și cei histoenzimatici. Mușchi extraoculari, care combină viteza maximă cu rezistența, sînt compuși la om din fibre cu activitate oxidativă intensă. Aceste fibre, la care unii admit existența a cinci subtipuri (53), nu sînt unicul paradox oferit de musculatura extraoculară, ea conținînd și fibre lente cu inervație multiplă (35), situație compatibilă la mamifere nu-

pilor de relaxare. Aceste constante reflectă probabil soluția de compromis dintre abilitatea animalului de a realiza accelerații bruște și capacitatea sa de a menține o activitate posturală metabolic economică. Inițierea unei mișcări rapide determină relaxarea fibrelor L, căci recrutarea acestora ar întîrzia evident reacția motorie. Diminuarea raportului sub valoarea de 3,5 ar ridica costul metabolic al efortului postural.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.2. Plasticitatea UM

Buller, Eccles şi Eccles (1960), prin experienţe de reinervare încrucişată, au restructurat fundamental opiniile privind plasticitatea UM, demonstrînd posibilitatea de interconversiune a populaţiei de fibre musculare, în raport cu tipul de inervaţie. Un bogat material experimental acumulat în ultimul deceniu permite aprecierea corectă a gradului de plasticitate a diferitelor tipuri de UM. Conversiunea UMR şi UML este aproape completă, atît histoenzimatic, cît şi în ceea ce priveşte activitatea ATP-azică (5). Totuşi, izoenzimograma LDH nu este decît parţial remaniată (51).

Conversiunea UML în UMR este foarte limitată: valorile ATP-azei miofibrilare ajung doar la 30—40% din valorile medii ale UMR, iar *Ca-uptake* nu depăşeşte 30%. Modificările izoenzimogramei pentru LDH sînt minime (66).

Inervaţia încrucişată produce o interconversiune completă a unor parametri fiziologici ca viteza de contracţie şi tensiune izometrică. Stimularea muşchiului rapid la frecvenţe lente îl transformă complet biochimic şi fiziologic în muşchi lent, în decurs de 15 săptămîni (64, 65).

Unele structuri, ca sistemul sarcoreticular, sînt foarte plastice în raport cu elementele contractile mult mai rigide. Gradul de conversiune depinde de specie (4, 12) şi variază chiar de la un muşchi la altul (52).

O rapidă conversiune după reinervare încrucişată se obţine prin lezarea prealabilă a muşchilor.

Un fapt de o semnificaţie deosebită îl constituie descoperirea de către Barany (1967) a corelaţiei strînse existente între viteza de contracţie şi activitatea ATP-azei actomiozinice. Acest principiu nu este însă universal valabil deoarece:

— în miocardul de şobolan miozina este separabilă electroforetic în două benzi conţinînd subunităţi uşoare, ca şi miozina muşchiului lent, deşi ATP-aza sa dispune de parametri cinetici mai rapizi chiar decît ai muşchiului rapid (42);

— blocarea imunologică a subunităţilor uşoare nu alterează activitatea ATP-azei. Între soleus şi *extensor digitorum longus* la pisică, diferenţa în ceea ce priveşte viteza de contracţie este de ordinul 2—3 dar ajunge la valori de ordinul 10 în ceea ce priveşte activitatea ATP-azei Mg^{++}-activabile.

Probabil că aceste aparente discrepanţe vor fi anulate cînd va fi posibilă sesizarea exactă a diferenţelor între cineticile staţionare şi tranzitorii ale enzimei.

Autoreinervarea reproduce imperfect proprietăţile iniţiale ale UM, ceea ce demonstrează că reinervarea are loc randomizat şi că axonii care participă nu constituie o populaţie uniformă (2). Între proprietăţile contractile ale UM şi diametrul axonului de inervaţie există corelaţii evidente (37, 50), deşi au fost semnalate şi unele excepţii (24). Buchthal şi Rosenfalck (1973) se întreabă în ce măsură VCM şi proprietăţile histochimice şi mecanice ale fibrelor se reflectă în parametrii funcţionali ai sarcolemei. El remarcă dublarea VCM în fibrele aferente UMR faţă de cele ale UML, decalaj care se păstrează şi la nivelul sarcolemei superficiale dar care dispare în sistemul T, deoarece durata PUM nu diferă între cele două tipuri de UM.

Este evident că parametrii funcţionali ai UM depind de inervaţie; este însă mult mai puţin clar prin ce mecanism inervaţia impune anu-

Scanned with OKEN Scanner

mite particularități structurilor inervate și pînă la ce nivel de organizare această hegemonie este resimțită.

Anestezia locală a trunchiului nervos a permis lui Lomo și colab. (1972), dar nu și lui Robert și colab. (1970), să concludă că eliminarea impulsurilor are efecte similare cu denervarea. O dozare controlată, cel puțin sub aspectul frecvenței, a impulsului depolarizant a devenit posibilă odată cu utilizarea microgeneratorilor (59, 64); în aceste condiții se obținea o interconversiune completă a UMR în UML, inclusiv în ceea ce privește structura catenelor ușoare ale miozinei (32, 64).

Pe de altă parte, tratamentul cu colchicină al nervului, care blochează transportul axoplasmatic, dar nu și propagarea impulsului, reproduce de asemenea efectele denervării (1, 39).

Interconversiunea este un proces etapizat (26) care se realizează în primul rînd asupra enzimelor oxidative, ulterior asupra glicolizei și în ultimă instanță asupra ATP-azei actomiozinice, profilului electroforetic al proteinelor musculare și proprietăților fiziologice. Pentru apariția conversiunii histochimice este necesar ca cea fiziologică să atingă un anumit nivel critic (56).

Structura cea mai sensibilă la efectele procesului de conversiune pare a fi linia Z. Studiile de morfologie stereologică (25) au demonstrat că aceasta reprezintă traductorul cel mai fidel al interferențelor trofice, la nivelul ultrastructural. În fibrele musculare ale UMR dimensiunea sa variază între 400—800 Å, pentru ca în UML valorile să se cifreze între 1 100—1 900 Å, într-o bună corelație cu modificările profilului electroforetic al proteinelor musculare (64).

Cu excepția actinei, fiecare proteină de structură a mușchiului există în două sau trei variante bine corelate cu tipul de UM. Diferențele compoziționale între UMR și UML din acest punct de vedere sînt mai mari decît cele între diverse specii animale. Fenomenul a apărut în cursul evoluției filogenetice a mușchiului (23).

O problemă deosebită este cea a controlului genic al sintezei acestor variante, deoarece admițînd o genă pentru fiecare lanț polipeptidic ar fi necesare un minimum de 22 gene; un minimum de 8—9 gene ar fi suficient pentru a asigura sinteza unor forme unice de actină, miozină, tropomiozină și troponină (54). Fibrele lente și rapide diferă în ceea ce privește compoziția lanțurilor ușoare de miozină: în fibrele rapide există trei componente LC_1, LC_2 și LC_3; mușchiul lent posedă două subcomponente LC_1 și componenta LC_2, LC_3 nefiind decelabilă (32). Fibrele lente posedă mai puțină troponină și, evident, mai multe variante din această moleculă, așa cum rezultă din sensibilitatea diferită la inhibitorii ATP-azei Mg^{++}-activabilă (31). Nu este clar dacă celula musculară este programată să sintetizeze un profil proteic caracteristic tipului său, sau dacă realizează un polimorfism molecular ale cărui particularități sînt modulate neural. În această ultimă eventualitate, dacă mai multe tipuri moleculare sînt prezente într-un mușchi, simpla lor determinare ca proporție relativă ar permite și tipizarea celulară a mușchiului. Prezența formelor polimorfe ale proteinelor sistemului regulator sugerează că anumite componente sînt variabile, iar altele caracteristice tipului celu-

Scanned with OKEN Scanner

lar. Se pare că troponina I este caracteristică, iar troponina C comună.

În mușchiul adult rapid de iepure LMM se găsește cel puțin sub două forme în proporții variabile, sugerînd un control necoordonat și independent al sintezei (6, 60). Miozina izolată din același mușchi în stadiul embrionar conține exclusiv LC_1, iar maturarea coincide cu apariția LC_3 (5, 31).

Diferitele caracteristici definitorii pentru un anumit tip de fibră se pot combina independent. Un mușchi lent sau rapid poate fi compus din fibre profilate pe oxidație, cu condiția ca să posede o stare activă suficient de lungă pentru a-l face funcțional. Exemplul cel mai evident de inconformism îl oferă musculatura extrinsecă a globilor oculari.

Mecanismul molecular al controlului neural exercitat asupra tipului metabolic muscular este numai intuibil. Cercetările asupra procesului de activare al fosforilazei b au pus în evidență faptul că activarea enzimatică este determinată de *turnover*-ul energetic care în fond exprimă gradul de solicitare musculară (40, 52). Controlul neural pare a fi efectuat prin intermediul unor proteinchinaze de mică specificitate, care controlează probabil și fosforilarea proteinelor, moment metabolic determinant pentru expresia genică în proteosinteză. Pe măsura diferențierii, caracterele se fixează în mod neuniform, ceea ce explică plasticitatea diferită a tipurilor de UM.

Este și mai dificil de imaginat mecanismul prin care mușchiul își apreciază propriul *turnover* energetic, în funcție de variațiile minime din sistemul

$$ATP \rightleftharpoons ADP \rightleftharpoons AMP$$

Probabil că un rol important revine nivelului creatinei (40).

1.2.3. Compoziția în UM a mușchilor și raportul de inervație

Există mușchi aproape puri, constituiți din UM de același tip și mușchi cu o populație mixtă de UM cu mai mult sau mai puțin evidentă predominanță a unui anumit tip. La om, constituția mușchilor este foarte echilibrată, în timp ce la animale există mușchi care pot ilustra fiecare dintre aceste tipuri. La cobai, soleusul este constituit exclusiv din UML, în timp ce vastul lateral din 67% RR, 27% RF și 6% UML.

Între compoziția mușchiului și bogăția inervației există o relație evidentă, în general UM rapide fiind mai bogat inervate. Raportul dintre unitatea neuronală și numărul de fibre musculare inervate se numește raport de inervație.

1.2.4. Heterogenitatea motoneuronilor spinali

Admițînd că α-motoneuronii posedă corpul celular cel mai mare (37) s-a constatat că ei apar intens reactivi pentru fosforilază și slab reactivi pentru SDH (20), în timp ce neuronii γ și celulele Renshaw — considerate de dimensiuni mai reduse — se comportă complementar. Există un contingent important de NMS cu o reactivitate ambiguă (28, 29).

Campa și Engel (1973) sînt de părere că tocmai acești neuroni greu tipizabili sînt de tip lent.

Dezaferentarea mușchiului prin secțiunea nervului are repercusiuni asupra comportamentului histoenzimatic neuronal; activitatea fosfori-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

Raportul de inervaţie în muşchii umani (după 10)

Muşchiul	Numărul				Raport de inervaţie	Diametrul mediu al fibrelor musculare
	de fibre nervoase	de fibre nervoase groase	de UM	total de fibre musculare		
Rectus oculi ext.	4 150	2 900	1 740	22 000	13	20
Tensor tympani	146	91	55	1 100	20	—
Cricothyreoideus	225	187	112	18 550	166	41
Arytenoideus transversus	279	232	139	34 470	247	23
Cricoarytenoideus posterior	281	234	140	16 200	116	39
Platysma	—	1 826	1 096	27 100	25	20
Lumbricalis I	—	160	95	10 300	108	19
Interosseus dorsalis I	—	199	119	40 500	340	26
Opponens pollicis	790	221	133	79 000	595	—
Biceps brachii	3 790	1 290	774	580 000	750	50
Tibialis anterior	—	742	445	270 000	610	57
Gastrocnemius caput mediale	—	965	579	1 000 000	1 730	54

lazică din neuronul corespondent dispare după 72 de ore, anticipînd cu mult cromatoliza.

După reinervarea încrucişată parametrii bioelectrici ai NMS (VCM, durata postpotenţialului) se modifică temporar. Se consideră că imediat după denervare are loc o rediferenţiere funcţională a neuronilor, reversibilă după reinervare indiferent de muşchiul inervat. Contactul cu structura inervată nu pare decisiv pentru reversibilizarea modificărilor care succed imediat secţionării axonului (46).

Este deci stabilit că heterogenităţii UM îi corespunde o neuniformitate histoenzimatică a α-motoneuronilor; ei corespund în virtutea criteriilor de tipizare a fibrelor musculare tipului II în timp ce γ-motoneuronii apar exclusiv de tip I, deşi sînt capabili să genereze frecvenţe mai înalte decît α-neuronii (30).

Bibliografie

1. ALBUQUERQUE E. X., WARNICK J. T., TASSE J. R., SANSONE F. M. — *Exp. Neurol.*, 1972, 37, 607—634.
2. BAGUST J., LEWIS D. M. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1974, 237, 91—102.
3. BARANY M. — *J. gen. Physiol.*, 1967, 50, 197—218.
4. BARANY M., CLOSE R. I. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1971, 213, 455—474.
5. BARNARD J. R., EDGERTON V. R. FURUKAWA T., PETER J. B. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 220, 410—414.
6. BRIVIO R. P., FLORINI J. R. — *Biochem. Biophys. Res. Comun.*, 1971, 44, 628—631.
7. BUCHTHAL F., ERMINIO F., ROSENFALCK P. — *Acta Physiol. scand.*, 1959, 45, 72—87.
8. BUCHTHAL F., ROSENFALCK P. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1966, 20, 321—336.
9. BUCHTHAL F., SCHMALBRUCK H. — *Acta physiol. scand.*, 1970, 79, 435—452.
10. BUCHTHAL F., ROSENFALCK P. — În: New Development in E.M.G. and clinical neurophysiology, J. E. Desmedt, editor, red. S. Karger, Basel, 1973, p. 71—85.

Scanned with OKEN Scanner

11. BULLER A. J., ECCLES J. C., ECCLES R. M. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1960, 150, 417—439.
12. BULLER A. J., MOMMAERTS W. F. H. M., SERAYDARIAN K. — *Nature New Biology*, 1971, 233, 31—33.
13. BULLER A. J. — În: Recent advances în myology, W. G. Bradley, D, Gardner-Medwin, J. N. Walton, editori, red. Excerpta Medica Fundation, Amsterdam, 1975, p. 74.
14. BURKE R. E. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1967, 193, 141—160.
15. BURKE R. E. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1968, 196, 631—654.
16. BURKE R. E., RYMER W. Z., WALSH J. V. — În: Control of posture and locomotion, R. B. Stein, K. B. Pearson, R. S. Smith, J. B. Redferd editori, Plenum Press Inc., New York, 1973, p. 29—44.
17. BURKE R. E. — În: New development in E.M.G. and clinical neurophysiology, vol. III, J. F. Desmedt editor, Ed. S. Karger, Basel, 1973, p. 69—94.
18. BURKE R. E., LEVINE D. N., TSAIRIS P., ZAJAC F. E. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1973, 234, 723—748.
19. BURKE R. E., TSAIRIS P. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1974, 228: 145—159.
20. CAMPA J. F., ENGEL W. K. — În: New development in E.M.G. and clinical neurophysiology, J. F. Desmedt, editor, Ed. S. Karger, Basel, 1973, p. 178—185.
21. CLOSE R. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1967, 193, 45—55.
22. COËRS C., WOOLF A. L. — Innervation of muscle — A biopsy study, Ed. Blackwell, Oxford, 1959.
23. EBASHI S., OHTSUKI I., TSUKUI R., FUJII T. — În: Exploratory concepts in muscular dystrophy, A. T. Milhorat editor, Ed. Excerpta Medica Fundation, Amsterdam, 1974, p. 419—429.
24. ECCLES R. M., PHILLIPS C. G., CHIEN-PING W. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1968, 198, 179—192.
25. EISENBERG B., KUDA A., PETER J. B. — *J. Cell. Biol.*, 1974, 60, 732—754.
26. ELDRIDGE, citat de (52).
27. ENGEL A. G., SANTA T. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, 183, 46—63.
28. ENGEL W. K. — În: Neurochemistry, C. Adams editor, Elsevier Press, Amsterdam, 1965, p. 622—672.
29. ENGEL W. K. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1970, 22, 97—117.
29a. ENGEL W. K. — În: New Development in E.M.G and clinical neurophysiology, p. 141—177 (J. E. Desmedt, Ed.), S. Karger, Basel, 1976.
30. FRANK K., FUOSTES M. G. F. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1956, 131, 424.
31. FURUKAWA T., PETER J. B. — *Exp. Neurol.*, 1971, 31, 214—222.
32. FURUKAWA T., SUGITA H., TOYOKURA Y. — *Exp. Neurol.*, 1972, 37, 515—521.
33. GUTH L., SAMAHA F. J. — *Exp. Neurol.*, 1969, 25, 138—152.
34. HALL-CRAGGS, F. C. B., GUTH L., YELLIN H. — *Exp. Neurol.*, 1972, 35, 398—401.
35. HEEJ, A., PILLAR G. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1963, 169, 780—798.
36. HENNEMAN E., SOMPEN G., CARPENTER D. O. — *J. Neurophysiol.*, 1965, 28, 560—580.
37. HENNEMAN E., OLSON C. B. — *J. Neurophysiol.*, 1965, 28, 581—598.
38. HENNEMAN E. — În: Recent advances in myology, W. G. Bradley, D. Gardner-Medwin, J. N. Walton editori, Ed. Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, p. 74.
39. HOFFMANN W. W., THESLEFF S. — *Eur. J. Pharmac.*, 1972, 20, 256—260.
40. INGWALL J. S., MORALES M. F., STOCKDALE F. E. — *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1972, 69, 2 250.
41. KARPATI G., ENGEL W. K. — *Neurology (Minneap.)*, 1968, 18, 447—455.
42. KIM, citat de (52).
43. KUGELBERG E., EDSTROM L. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1968, 31, 415—423.
44. KUGELBERG E., EDSTRÖM L., ABRUZESSE M. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1970, 33, 319—329.
45. KUGELBERG E. — *J. neurol. Sci.*, 1973, 20, 177—193.
46. KUNE M., MIYATA Y., MUNOR-MARTINE E. J. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1974, 242, 273—288.
47. LOMO T., ROSENTHAL S. — *J. Physiol.*, 1972, 221, 493—513.
48. LORCOVIC H. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 221, 1 044—1 050.
49. McCOMAS A. J., SICA R. E. P., CAMPBELL M. J. — În: New developments in electromyography and

Scanned with OKEN Scanner

clinical neurophysiology, J. F. Desmedt, editor, Ed. Karger, Basel, 1973, p. 55.
50. McPHEDRAN A. M., WUERKER R. B., HENNEMAN E. — *J. Neurophysiol.* 1965, 28, 71—84.
51. MOMMAERTS W. F. H. M., BULLER A. J., SERAYDARIAN K. — *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1969, 64, 128—133.
52. MOMMAERTS W. F. H. M. — În: Exploratory concepts in muscular dystrophy, A. T. Milhorat editor, Excerpta Medica, Amsterdam, 1974, p. 331—335.
53. PEACHEY L. D., ADRIAN R. H. — În: The structure and function of muscle, ed. a II-a, G. H. Bourne editor, Academic Press Inc., New York, 1973, p. 1.
54. PERRY S. V., COLE H. A. — *Biochem. J.*, 1974, 141, 733—743.
55. RILEY D. A. — *Amer. J. Anat.*, 1974, 140, 609—614.
56. ROBBINS N., KARPATI G., ENGEL W. K. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1969, 20, 318—329.
57. ROBERT E. D., OESTERY T. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1970, 174, 133—140.
58. ROMANUL F. C. A., VAN DER MEULEN J. P. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1967, 17, 387—402.
59. SALMONS S., VRBOVA G. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1969, 210, 535—549.
60. SARKAR S., SRETER F. A., GERGELY J. — *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1972, 68, 946—950.
61. SHERRINGTON C. S. — The integrative action of the nervous system, Yale University Press, New Haven, 1947.
62. SICA R. E. P., McCOMAS A. J. — În: New Development in E.M.G and clinical neurophysiology, J. E. Desmedt editor, Ed. S. Karger, Basel, 1973, p. 64—68.
63. SRETER F. A., SARKAR S., GERGELY J. — *Nature New. Biol.*, 1972, 239, 124—125.
64. SRETER F. A., GERGELY J., SALMONS S., ROMANUL F. C. A. — *Nature*, 1973, 241, 17—19.
65. SRETER F. A., LUFT A. R., GERGELY J. — *J. Gen-Physiol.*, 1975, 68, 811—821.
66. WEEDS A. G., BURRIDGE K. — *Febs Lett*, 1975, 57, 203—288.
67. WUERKER R. B., McPHEDRAN A. M., HENNEMAN E. — *J. Neurophysiol.*, 1965, 28, 85—99.
68. Handbook of electroencephalography and clinical electrophysiology, vol. XVIII, B, F. Buchthal editor, Ed. Elsevier, Amsterdam, 1973, p. 46.

Scanned with OKEN Scanner

2

PARAMETRII MORFOMETABOLICI ÎN PATOLOGIA UNITĂŢII MOTORII

Abordarea realistă a patologiei UM presupune recunoaşterea primatului investigaţiilor de laborator, nu numai în cercetarea mecanismelor patogenice, ci chiar în procesul diagnostic. Fibra musculară fiind o structură excitabilă prin excelenţă, exteriorizează interferenţele metabolice şi alteraţiile morfologice prin modificări ale electrogenezei. Într-o aproximare progresivă, descrierea cadrului morfometabolic general al afecţiunilor UM impune prezentarea succesivă a electrogenezei, morfologiei şi metabolismului.

2.1. Electrogeneza

2.1.1. Electrogeneza normală a fibrei musculare

Potenţialul de acţiune (PA) muscular care se conformează legii „tot sau nimic" devine propagabil numai dacă atinge un anumit prag critic, altfel se rezumă la un răspuns electrotonic local. Între gradul de depolarizare şi evoluţia sa temporală există o relaţie cantitativă (288):

$$I = V_T / [r_m (1 - e^{-t/\tau})]$$

unde: I = curentul instantaneu care străbate impedanţa membranei (r_m) la punctul de stimulare; V_T = potenţialul critic de origine al excitaţiei; t = intervalul de acţiune al curentului depolarizant; τ = reobaza.

V_T depinde de compoziţia ionică a mediului şi descreşte paralel cu creşterea concentraţiei $Ca_{(e)}$.

Potenţialul de membrană (Pm) la care apare un răspuns local denumit potenţial de activare, este de —65 mV, pentru un potenţial de repaus (PR) de —90 mV. Răspunsul local este gradat.

2.1.1.1. Fenomenul de acomodare

Amplitudinea unui potenţial descreşte paralel cu diminuarea gradienţilor electrici şi ionici. Aplicarea unui curent crescînd liniar determină o diminuare a pragului răspunsului nepropagat, paralel cu diminuarea unghiului de pantă al creşterii curentului (acomodare negativă).

Scanned with OKEN Scanner

Viteza de propagare a PA se conformează relaţiei Weinberg-Jung (310):

$$\sqrt{\left(1/4\,\frac{S^2}{Ri}\cdot\frac{a}{R_m^a\,C_m^2}\right)}$$

unde: S=factorul de securitate funcţională a sarcolemei; a=diametrul fibrei; R_m^a =rezistenţa activă a membranei; Ri= =rezistenţa specifică a sarcoplasmei; C_m=capacitatea membranei.

Deoarece ultimul parametru are o valoare mai mare în muşchi decît în nerv, viteza de propagare va fi implicit mai mică.

2.1.1.2. Ciclul de recuperare

Perioada refractară absolută. Intervalul care urmează unui stimul şi în care nu se poate evoca un PA prin stimulare supramaximală este denumită perioada refractară absolută. Durata sa este de 2,1 ms la 25°. În muşchiul uman există două categorii de fibre diferenţiate de perioadele refractare absolute (94).

Perioada refractară relativă este de 1,8 ori mai lungă decît cea absolută, iar faza paradoxală se extinde pe o perioadă de pînă la 20 ms. Recuperarea vitezei de conducere şi a spectrului de potenţă are loc în paralel, ultima avînd o latenţă mai lungă. Sfîrşitul perioadei refractare absolute coincide cu începutul postpotenţialului negativ, care durează pînă la terminarea perioadei paradoxale.

2.1.1.3. Teoria potenţialului de acţiune

PA este rezultatul diferenţei de potenţial generată de transferul asimetric al ionilor de Na, K, Ca şi Cl, printr-o membrană ale cărei permeanţe sînt modificate de semnalul depolarizant.

Modalitatea de propagare a PA este interpretabilă considerînd muşchiul un cablu electric. În desfăşurarea temporală a PA există un ciclu respectat cu rigurozitate: depolarizare — creşterea permeanţei Na^+ — influx Na^+ — depolarizarea segmentului adiacent al sarcolemei.

PA este funcţie de curentul capacitiv (i_c) al fibrei şi de curentul ionic (i_j). Densitatea curentului prin membrană (i_m) este: $i_m=i_c+i_j$ ceea ce înseamnă că amplitudinea PA nu variază cu distanţa şi, totodată, cîmpul electric al sarcolemei este uniform.

Parametrul i_j este egal cu produsul dintre capacitatea membranei (c_m) şi derivata temporală a potenţialului (t).

$$i_j=-c\,\frac{\partial V_m}{m\partial t}$$

Orientarea vectorilor curenţilor ionici depinde numai de forţele care controlează gradientele lor, în timp ce mărimea depinde de permeabilitatea selectivă a membranei (chord conductance).

2.1.1.4. Cinetica modificărilor de conductanţă

În momentul excitaţiei membranei, conductanţa Na (gNa) creşte brusc (activarea Na), creşterea f ind în directă legătură cu gradul depolarizării: ulterior urmează o cădere bruscă (inactivare) care blochează pentru un timp orice tentativă de activare.

gK creşte mai lent, de o alură sigmoidală, flexiunea maximă coincizînd cu vîrful gNa. Inactivarea gK este mult mai lentă, constanta sa de

timp fiind de 10 ori mai mare decît a gNa (rectificare întîrziată).

În expresie analitică:

$$i_m = c_m \frac{V}{t} + (V - V_{Na})\,\bar{g}_{Na} m^3 h + (V - V_K)\,\bar{g}_K n^4 + (V - V_L)\,g_L$$

unde: a=raza fibrei; x=distanța de propagare cu viteză constantă; R=rezistență.

Modelul Hodgkin-Huxley a fost revizuit și adaptat condițiilor mușchiului striat (5 a).

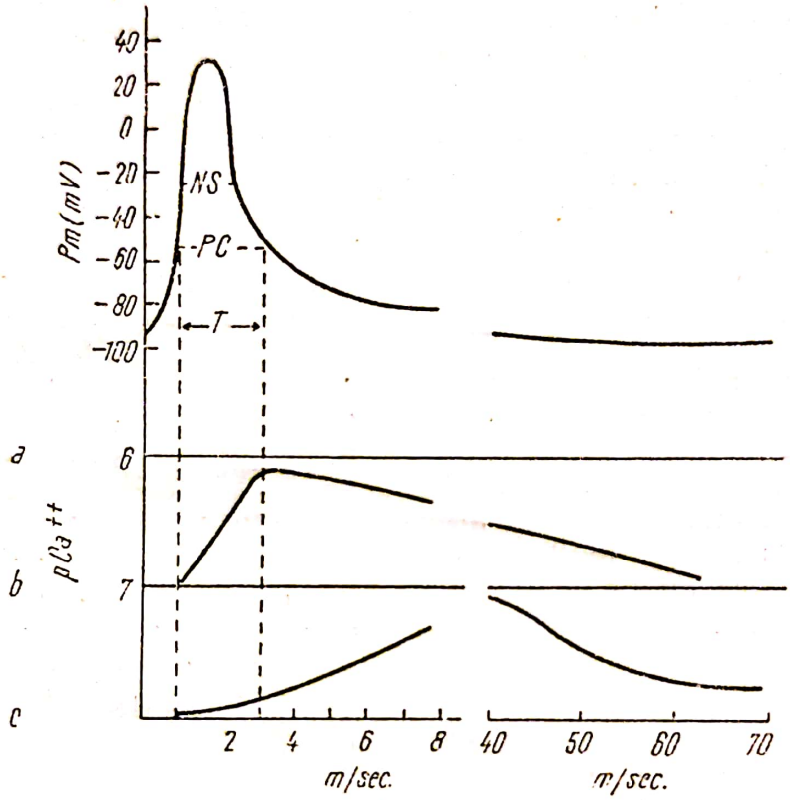


Fig. 2.1. — Dinamica potențialului de acțiune PA. NS=nivelul de saturație pentru răspunsul contractil; PC=pragul răspunsului contractil; T=perioada activă. (a) PA, (b) dinamica pCa, (c) dinamica tensiunii izometrice (după F. D. Carlson și D. R. Wilkie: *Muscle physiology*, 1974).

Această relație exprimă densitatea totală a curentului de membrană. În momentul apariției PA condiția este $i_m=0$ pentru $T>0$, ceea ce implică o modificare temporară a lui V.

Situația se complică pentru PA propagat deoarece $i_m=0$.

$$i_m = \frac{a}{2R} \cdot \frac{\partial 2V}{\partial x^2}$$

2.1.2. Interpretarea moleculară a electrogenezei

Pm și nu curenții de membrană joacă rolul esențial în variațiile permeabilităților de repaus spre cele de activare. Moleculele polare, ca și particulele ionizate, nu trebuie să constituie neapărat un „carrier", dar pot facilita formarea conturului

ionoforilor, constituiţi probabil din molecule fosfolipidice dispuse într-un strat bimolecular. Fosfolipidele reprezintă dipoli flexibili ale căror grupuri anionice sînt reprezentate de resturile fosforice, care, orientate într-un cîmp electric, se pot comporta ca nişte schimbători de ioni. Pentru un dipol-moment de ≈10 Debye, 25—30% din dipoli pot avea o orientare ordonată într-un cîmp de intensitatea celui al membranei, iar o depolarizare de 20 mV modifică semnificativ orientarea dipolilor.

Din dependenţa conductanţei de Pm, care nu este lineară (variaţii de 4 mV modifică de *e* ori gNa (116 a), se poate estima că ionoforii sînt permeabili la molecule cu şase sarcini negative sau la dipoli cu trei asemenea sarcini, în condiţiile unui plasament spaţial convenabil. Densitatea acestor ionofori pare foarte mică (maximum $10^{10}/cm^2$, adică plasaţi la distanţe de 0,1 μm, vehiculînd 240 Na^+/impuls/canal).

Din ecuaţiile:

$$gNa = \bar{g}NaM^3h$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1-m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h$$

$$g_k = \bar{g}_k n^4$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n$$

rezultă că în cazul ionului K variabila n indică un transfer de patru sarcini la extremitatea activă, intracelulară, a ionoforului; participarea la inactivare este deci (1-n), constanta α_n indicînd viteza de activare, iar β_n pe cea de inactivare (261).

În cazul gNa, care depinde de factorii m^3h, la nivelul ionoforului, procesul implică două tipuri de centri activi: activatori interni, cu trei sarcini, definite de m şi inactivatori, cu sarcină unică, plasaţi la exterior şi definiţi de h. Canalul pentru Na^+ este deschis cînd m creşte şi (1-h) descreşte.

Inactivarea este responsabilă, probabil, de transformarea rectificării întîrziate în rectificarea anormală. Rectificarea întîrziată măsoară gradul de activare al influxului de K^+, iar rectificarea anormală inactivarea aceluiaşi curent. Inactivarea gK are loc cu o constantă de timp de ≈ 2s la 2°.

Rectificarea tardivă este responsabilă de faza de repolarizare a PA şi de postpotenţialul precoce, fiind localizată la suprafaţa sarcolemei; în sistemul T este generat postpotenţialul tardiv (5 a).

Ipoteza cea mai atrăgătoare formulată pînă în prezent asupra procesului de tranziţie din care derivă PA este ipoteza asociaţie-inducţie (168), care admite în repaus:

$$P_m = \frac{RT}{F} C - \ln K_k [K^+]_{(e)}$$ condiţionat de $K_k \gg K_{Na}$

iar în perioada de activare

$$PA = \frac{RT}{F} C - \ln K_{Na} [Na^+]_{(e)}$$ condiţionat de $K_K \ll K_{Na}$

unde:

C = constanta

K_K, K_{Na} = constante de asociere ale $[K^+]_{(e)}$ şi $[Na^+]_{(e)}$ la ionofori.

Dependenţa vitezei de tranziţie între diversele niveluri de polarizare depinde de integritatea ionoforilor, aşa cum rezultă din abolirea PA,

Scanned with OKEN Scanner

fără modificări ale Pm, după tratare cu fosfolipază C a fibrei izolate, tratament care perturbă orientarea grupărilor polare ale fosfolipidelor unității de membrană (6).

Eliminarea sistemului T ca participant la geneza PA este posibilă după lezarea sa selectivă, datorită tratamentului cu soluții hipertonice (5 a).

Verificarea previziunilor ipotezei asociație-inducție a fost posibilă pe modelul experimental de sarcolemă, realizat într-o peliculă lipidică bistratificată în contact cu EIM (excitability inducing material), un polipeptid extras din *aerobacter clocae* A.T.C.C. 961, în concentrație de 10^{-9}M (195). Această membrană artificială, în prezența EIM, manifestă o bruscă reducere a impedanței (de circa 10 ori) și un Pm de —50 mV. În această condiție, curenții depolarizanți induc o rectificare tardivă, care devine și mai vizibilă prin adaos de protamină (10^{-4} g/cm^3), facilitînd apariția PA la stimul unic sau repetitiv.

Membrana artificială dispune de zone de conductanță mărită ca rezultat al salturilor între două niveluri discrete, tranziția avînd loc discontinuu; există și o a treia stare, nu neapărat discretă, impusă de rectificarea anormală. Astfel, permeabilitatea selectivă apare ca atribut al unei matrice polare hidratate, în care centrii anionici atrag selectiv cationii liberi. Interacțiunea este mai mult electrostatică, dar diferența de diametru dintre K^+ și Na^+ asigură o selectivitate de 10 : 1. Ionii hidratați (Na^+) ca și neelectroliții au posibilități limitate de deplasare (entropie scăzută) și de formare de legături de hidrogen (entalpie redusă).

Studiul efectelor antibioticelor macrociclice a arătat că acestea produc o creștere a conductanței de ordinul 10^8, în trepte de $3 \cdot 10^2$ pentru scara (195):

$$Rb > K > Cs > Na > Li$$

Structurile ciclice cu diametre adecvate facilitează reacția grupărilor carboxilice cu cationii, dintre care cei cu hidratare puternică necesită energii de activare mai mari.

Selectivitatea nu este atributul lipidului, ci a inelului ciclic care conturează ionoforul: proprietățile geometrice ale inelelor și plasticitatea lipidului concură în determinarea selectivității. Selectivitatea ionoforilor rezultă și din blocarea lor specifică cu TTX (pentru Na^+) și TEA (pentru K^+).

Caracterul dirijat, contra gradient, este rezultatul unui proces endergonic.

Rămîn încă dificultăți privind susținerea energetică a ipoteticelor pompe ionice și incompatibilități între selectivitate și structura micromoleculară a ipoteticului „carrier" (4, 310).

2.1.3. Electrogeneza patologică

2.1.3.1. Activitatea bioelectrică spontană

Activitatea bioelectrică spontană (ABS) constituie un atribut aproape exclusiv al electrogenezei patologice (37).

Activitatea de inserție survine la implantarea electrodului chiar într-un mușchi normal în repaus și constă dintr-o scurtă salvă de potențiale cu parametrii intermediari între fibrilația electrică și PUM normal. Fiind determinată de stimu-

larea directă a fibrelor de către electrodul explorator, activitatea de inserţie nu este de fapt spontană, ci indusă de o excitaţie mecanică.

Potenţialul de placă (EPP). Inserţia electrodului în regiunea PNM poate depista potenţiale monofazice negative, scurte, de frecvenţă mare şi apariţie spontană.

Un alt tip de potenţial derivabil din aceeaşi zonă, dar mai amplu şi bifazic, cu faza iniţială negativă, provine probabil din descărcarea sincronă a cîtorva fibre adiacente electrodului (32). Asemenea potenţiale sînt localizate strict în zona de inervaţie.

F i b r i l a ţ i a e l e c t r i c ă este un potenţial spontan de scurtă durată şi mică amplitudine, cu fază iniţială pozitivă, depistabil în afara zonei de placă, care survine la intervale neregulate. Fibrilaţia este sugestivă, fără a fi patognomonică, pentru denervare.

Înregistrarea ocazională a unor potenţiale bifazice nu are semnificaţie diagnostică; în muşchiul denervat prezenţa fibrilaţiei este generalizată. Acest tip de ABS apare mai constant în PNP decît în ANM. A fost semnalată în DMP în relaţie cu *splitting*-ul (57).

La om, latenţa de apariţie în raport cu momentul denervării este de 12—21 de zile.

Iniţial s-a presupus că originea fibrilaţiei este în subunitatea motorie (32), dar studiile ulterioare (245) au infirmat însăşi existenţa subunităţilor în muşchiul uman, demonstrînd că vîrfurile de amplitudine mai mare pot proveni dintr-o singură fibră. Modificările ritmice ale polarizării sarcolemei în muşchiul denervat sînt cele care generează fibrilaţia (167).

U n d a m o n o f a z i c ă p o z i t i v ă este un potenţial compus dintr-o deflexiune profundă pozitivă,

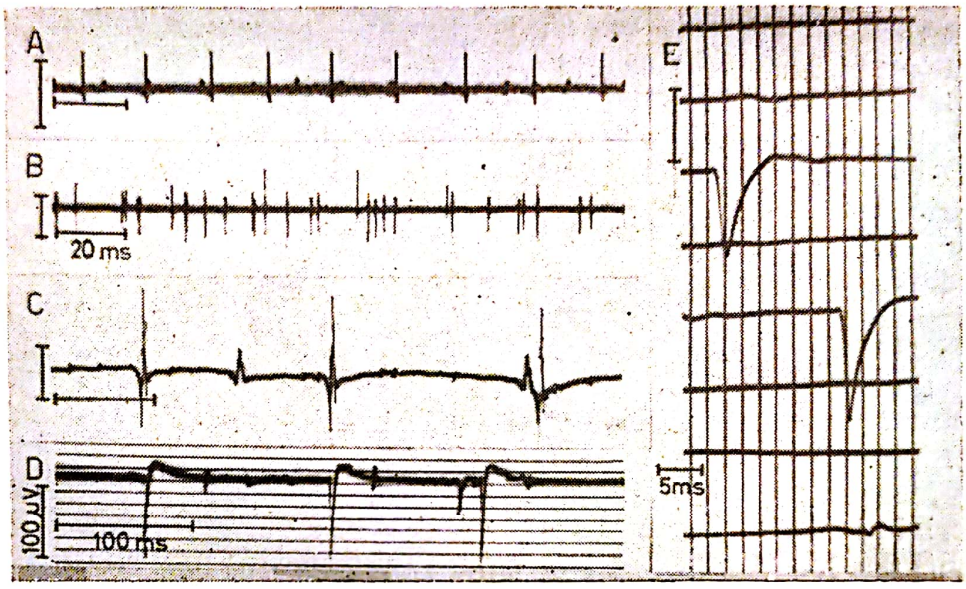


Fig. 2.2. — Activitate bioelectrică spontană.
A) activitate de inserţie; B) fibrilaţii; C) fasciculaţii; D, E) unde lente pozitive.

urmată adesea de o undă negativă retardată cu cel puțin 5 ms.

Frecvența regulată și decrementul rapid sugerează un generator de putere mai redusă decît cel al fibrilației, probabil un potențial nepropagat, generat de o leziune segmentară a fibrei musculare (32, 33).

Potențialul de fasciculație dispune de parametrii similari cu cei ai PUM (54), dar acest lucru nu înseamnă neapărat că fasciculația reprezintă activarea spontană a UM. În opinia curentă, fasciculația reprezintă expresia leziunii pericarionale și rareori apare în leziunile radiculare (32, 33). Recent s-au prezentat unele argumente (fondate pe efectele antidromice ale fasciculației asupra propagării ortodromice a stimulilor, efecte de natură inhibitoare), asupra originii periferice a acestui tip de ABS (251).

Trojaborg și Buchthal (1965) au atras atenția asupra faptului că fasciculația nu echivalează constant cu leziunea și că există și fasciculații benigne care nu se disting din punct de vedere parametric de cele maligne, dar au o frecvență de apariție mai mare (229, 293).

Forța fasciculațiilor din mușchiul normal este de trei ori mai mare decît a UM activate prin efort, probabil datorită sumației UM din teritoriu (36).

Histograma frecvențelor de apariție a fasciculațiilor în ANM a pus în evidență polarizarea între două frecvențe extreme, pînă la frecvențe de 10^{-1} c.s.$^{-1}$ respectiv de $6 \cdot 10^{-1}$ c.s.$^{-1}$ (126), ceea ce corespunde ca valoare medie cu datele raportate în precedență (293), dar indică existența fasciculațiilor frecvente într-un context lezional cert, contrar opiniilor anterioare (293).

Fasciculații se pot obține în mușchii normali prin întindere forțată, *pacemaker*-ul fiind foarte probabil intrafuzal, deoarece durata lor proprie este inferioară fasciculațiilor patologice (35).

ABS a fost semnalată în DMP probabil în urma *splitting*-urilor care izolează fragmente de fibre de zona de placă (22, 56); o motivație electrofiziologică nu există întrucît fibra distrofică nu este grav depolarizată (170). ABS de tip fibrilație apare la un sfert din bolnavii cu polimiozite și sporadic în boala Pompe, miopatia nemalinică cu debut tardiv și miopatia centro-nucleară.

Fibrilațiile fibrelor target și creșterea valorii Ca-uptake coincid semnificativ (229).

O activitate repetitivă spontană polimorfă și bizară a fost semnalată în diferite boli musculare (72, 73) cu incidență maximă în DMP Duchenne. Episoadele de ABS repetitive sînt mai lungi decît în miotonii și mult mai polimorfe (73, 283). Frecvența variază de la caz la caz, între 0,2 și 6 c.s.$^{-1}$, grupajele de potențiale avînd o frecvență intrinsecă de pînă la 150 c.s.$^{-1}$. Descărcările de frecvență joasă își au, probabil, originea în fibra musculară, descărcările grupate și seriate provin, probabil, din inervația terminală, descărcările ritmice repetitive derivă dintr-o acomodare patologică, iar descărcările grupate și seriate sînt poate un efect parabiotic (283).

2.1.3.2. Activitatea bioelectrică repetitivă

Miotonia este definită ca activitatea repetitivă evocată de un tren de stimuli, activitate care induce o contracție musculară prelungită. Activitatea miotonică este evocabilă și

Scanned with OKEN Scanner

prin efort voluntar sau prin excitarea mecanică a mușchiului.

Aspectul grafic este de postdescărcări de mare frecvență, grupate

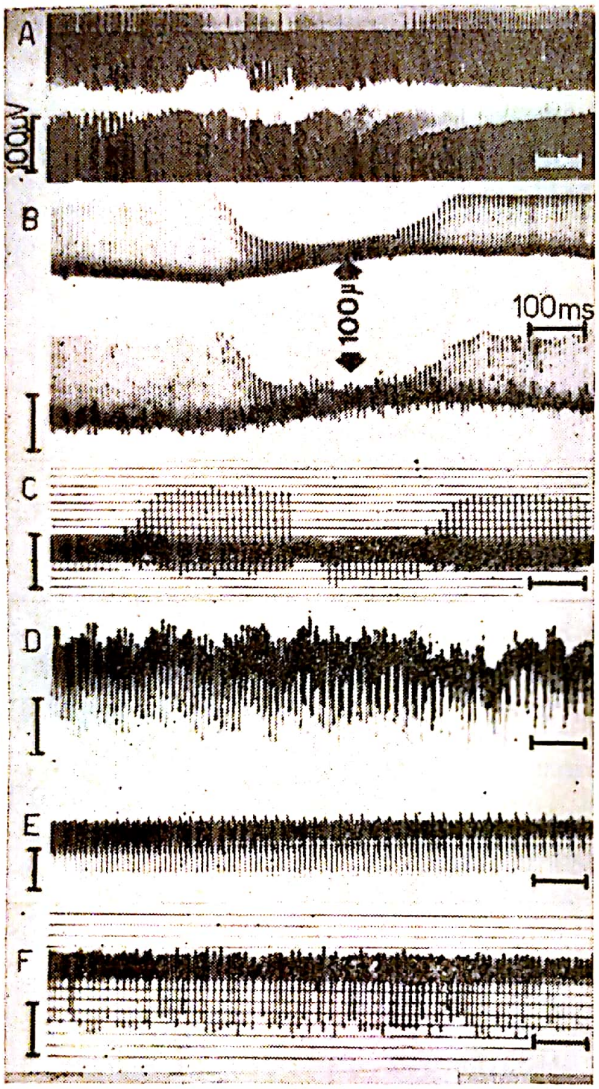


Fig. 2.3. — Activitate bioelectrică repetitivă.
A) salva miotonică; B) salve subintrante; C—F) activitate repetitivă „pseudomiotonică".

în salve, care debutează brusc la o frecvență și o amplitudine maximă (90—100 c.s.$^{-1}$— 200—500 μV) pentru a descrește ulterior progresiv; o altă posibilitate, mai caracteristică constă într-o accelerare bruscă și o decelerare lentă, realizînd un efect sonor caracteristic, comparabil cu cel produs de un motor de motocicletă ambalat în mod repetat.

Durata salvelor este de 1—5 s, ele avînd uneori un caracter subintrînd. Stimulul unic este ineficient, dar un număr critic de 5—10 stimuli, aplicați chiar în afara zonei de inervație, declanșează salva. Activitatea miotonică nu este afectată de denervare sau curarizare, dar diminuă sub acțiunea stabilizatorilor de membrană (28, 29). Parametrii PUM constitutivi sugerează originea lor în fibra izolată (230); în același sens pledează și decrementul de propagare foarte exprimat (229).

„Pseudomiotonia" nu este termenul cel mai propriu care nominalizează activitatea repetitivă ritmică ce apare în circumstanțe foarte diverse; ea are o amplitudine și o frecvență constante la același caz, dar foarte variabile de la un caz la altul, sau chiar de la un mușchi la altul. Pseudomiotonia se observă în crampe, contracturi, tetanos, hiperactivitate γ.

Tetania este expresia EMG stării de neacomodare a fibrelor nervoase periferice, care se descarcă spontan în forma dubletului, tripletului sau multipletului, în constituția cărora PUM figurează cu parametrii normali.

Miokimia facială poate indica o tumoră pontină sau scleroza multiplă. Se descriu două variante:

— benignă Schultze, exprimată prin descărcări repetitive prelungite de potențiale UM normale (105);

— organică, caracterizată prin descărcări regulate, repetitive, de grupaje compuse din două pînă la 200 potențiale separate de o pauză de 20 ms. Blocarea trunchiurilor nervoase cu anestezice suspendă fenomenul; ischemia accentuează inițial miokimia, dar ulterior o suprimă (185).

Scanned with OKEN Scanner

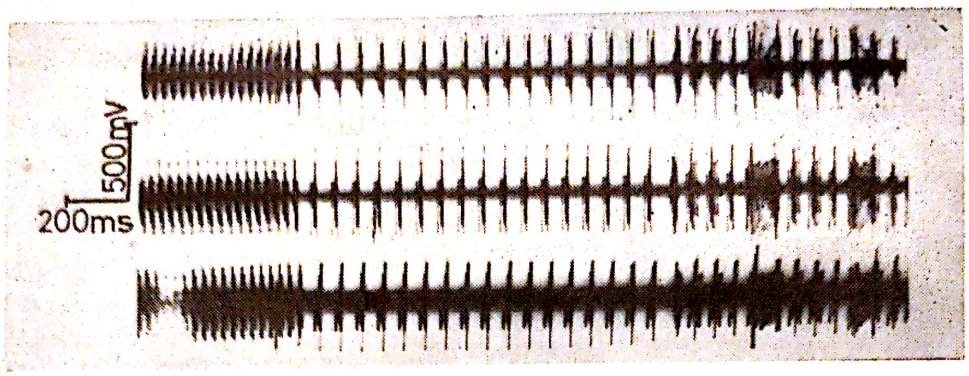


Fig. 2.4. — Activitate repetitivă cu cadența variabilă.

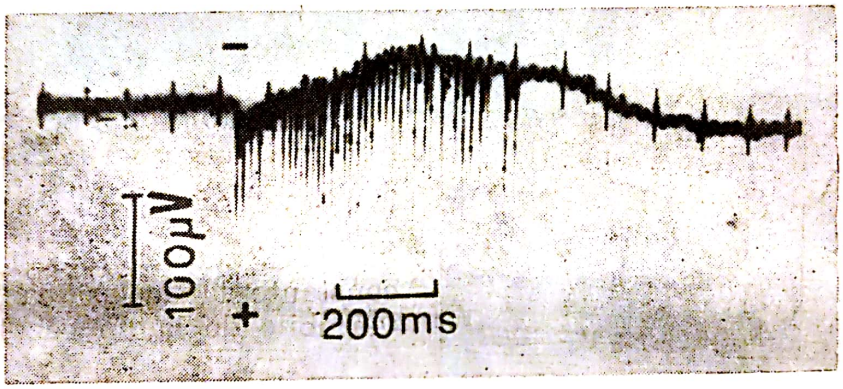


Fig. 2.5. — Bufeuri de potențiale monofazice pozitive de înaltă frecvență („pseudomiotonie"?).

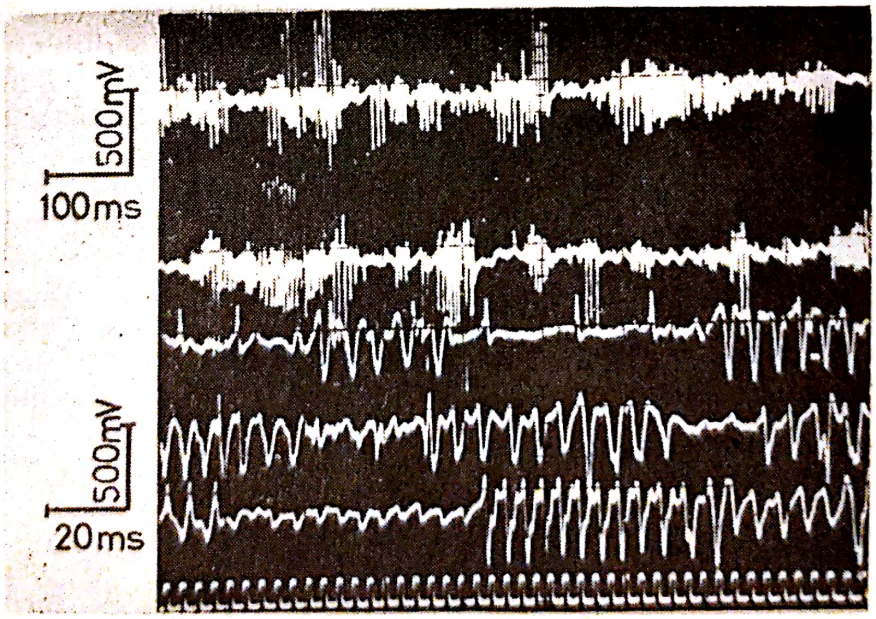


Fig. 2.6. — Tetanie.

Patogeneza este discutabilă: eliberare necontrolată de ACH (quantal squander) (133), sau reducerea capacității de acomodare a nervului periferic (252).

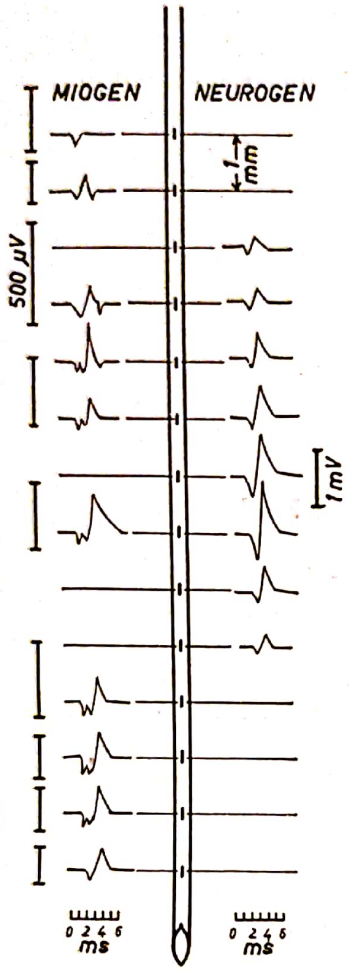


Fig. 2.7. — Teritoriul UM în distrofii și denervări: prezentare semischematică a înregistrărilor cu multielectrozi.

Miokimia a fost semnalată și în sindromul omului rigid (Stiff-man).

2.1.3.3. Potențialul de unitate motorie (PUM) normal și patologic

2.1.3.3.1. PUM normal

PUM este o mostră reprezentativă pentru întreaga activitate bioelectrică a UM, parametrii săi fiind condiționați de relațiile spațiale ale fibrelor din TUM respectiv.

Ca orice potențial, PUM este definibil prin cîțiva parametrii esențiali: fazism, amplitudine, durată și frecvență de descărcare.

Fazismul PUM își are originea în asincronismul potențialelor fibrelor componente, asincronism relativ, determinat de faptul că plasamentul electrodului nu poate coincide cu locul geometric al TUM. Asincronismul este expresia dispersiei spațiale pe o rază de 20—30 mm a fibrelor componente. Studiile cu multielectrozi (31, 230) au putut preciza că un potențial cu o deflexie de ± 50 µV și o întîrziere de 300—400 µs, aparține unei fibre aflate la o distanță de sub 1 mm de electrodul de culegere.

Durata PUM rezultă din sincronizarea mai mult sau mai puțin perfectă a potențialelor fibrelor constitutive. Prelungirea duratei proprii este determinată de dispersia temporală de 5—7 ms a potențialelor dintr-un teritoriu de 20—30 mm diametru. Deflexiunile pozitive terminale pot prelungi și mai mult durata PUM.

TUM variază în mușchiul uman între 2,5—10 mm, cu un factor de variație de 4, cu numeroase arii de secanță în raport cu TUM vecine (overlooping). Delimitarea TUM trebuie să ia în considerare numai regiunea în care există potențiale cu deflexie pozitivă sau negativă de scurtă durată.

Amplitudinea și forma PUM sînt determinate în ultimă instanță de un număr redus de generatori (doi sau trei), aflați în raporturi intime cu electrodul; așa se explică marea variabilitate parametrică a PUM recoltate în puncte diferite ale TUM și implicit de ce forma nu poate fi un parametru definitoriu.

Conform modelului matematic a lui Rosenfalck (1969), segmentul re-

tardat hipovoltat al PUM este constituit din deflexiunile pozitive terminale care posedă un decrement radial lent și o durată mai lungă decît componentele care participă la bifazismul inițial.

Conceptul de subunitate motorie, formulat de Buchthal și colab. (1963), nu a putut fi confirmat de studii anatomice și electrofiziologice recente, cel puțin în mușchiul normal; subunitatea constituie poate o realitate în mușchiul denervat unde se constituie grupajele de tip. Argumentele cele mai consistente care infirmă existența subunităților motorii sînt: curarizarea care nu determină o fracționare a vîrfurilor ample din componența PUM și investigațiile histoenzimologice (65) care nu au confirmat o distribuție grupată a fibrelor constitutive.

Discretele fluctuații de formă și decalaje în apariția a două vîrfuri (spike) din constituția unui PUM constituie fenomenul jitter. Aceste variații sînt randomizate, cu o deviație standard de pînă la 30 μs. Jitterul este considerat expresia fluctuațiilor de întîrziere sinaptică la nivelul PNM ale fibrelor participante la geneza PUM (164). Dozele paralizante de curara amplifică valoarea jitterului, care crește în miastenie (64) și în denervări (282). Se consideră că în aceste situații este vorba de un bloc funcțional care în denervări își are originea în noile arborizații terminale care apar în cadrul efortului de reinervare (sprouting și hiperneurotizare).

2.1.3.3.2. Modificările patologice ale PUM

Durata și amplitudinea PUM depind critic de densitatea fibrelor din TUM și de dimensiunile acestuia (30), ceea ce explică caracterul hipovoltat al PUM din procesele miogene și potențialele gigante care se observă în mușchiul parțial denervat.

TUM scade vizibil în DMP (30, 230), iar densitatea populației de fibre diminuă; consecutiv denervării, numărul de unități motorii diminuă, dar cele restante își hiperdimensionează teritoriul prin racolarea fibrelor din UM denervate, pe care le reinervează prin colaterale (22, 155). Această modalitate de reinervare nu este perfectă, motiv pentru care gradul de desincronizare se amplifică. Nici alte modalități de reinervare nu sînt complet eficiente, ceea ce explică parametrii subnormali ai PUM în majoritatea mușchilor reinervați.

2.1.3.3.3. Sincronizarea PUM

În condiții de contracție maximală se ajunge la o recrutare completă a UM inclusiv a celor cu prag de excitabilitate înalt, realizîndu-se interferența: în această situație apare o manifestă tendință de grupare a PUM, grupajele formate din 6—10 PUM succedîndu-se cu o frecvență regulată de 10 $c.s.^{-1}$ (tremor fiziologic). Contracția contrarezistență accelerează frecvența la 40—50 $c.s.^{-1}$ (ritm Piper).

Fenomenul de sincronizare fiziologică la solicitări maxime este controlat printr-un mecanism *feedback* periferic.

Gradarea contracției musculare. Variabila care determină fenomenul de recrutare a populației de UM este presiunea de depolarizare. Atît motoneuronii, cît și axonii corespunzători sînt recrutați în funcție de pragul lor de excitabilitate, într-o ierarhizare riguroasă condiționată de gradul de excitabilitate globală al circuitelor mono- sau polisinaptice (9). Activitatea aferentă proprioceptivă se poate integra modului ierarhic de activare.

Scanned with OKEN Scanner

Ritmul de descărcare al motoneuronilor în raport cu intensitatea curentului depolarizant diferă astfel:

— motoneuronii tonici respectă o relaţie lineară după o adaptare iniţială;

— motoneuronii fazici se adaptează foarte rapid la un anumit nivel de depolarizare (116).

Aceste diferenţe nu depind numai de capacitatea de acomodare; relaţia frecvenţă-grad de depolarizare în neuronii fazici nu este lineară: la un anumit nivel de depolarizare, curba prezintă o flexiune abruptă, după care continuă linear (148), comportament care indică o anomalie a mecanismului de posthiperpolarizare de origine dendritică, manifestă în punctul de flexiune. Nivelul punctului de flexiune este un parametru neuronal intrinsec, care depinde de frecvenţa sa de descărcare, şi nu de intensitatea curentului depolarizant.

La frecvenţe superioare punctului de flexiune nu mai respectă sumaţia algebrică dintre facilitare şi inhibiţie, prezenţa blocului dendritic fiind sugerată şi de dispariţia neregularităţilor din posthiperpolarizare; probabil în aceste condiţii are loc o inactivare a curentului Na.

Imediat după recrutare pot surveni descărcări duble, probabil datorate presiunii de depolarizare exercitată asupra neuronului în faza paradoxală care urmează primei descărcări. Subnormalitatea ulterioară este echivalentă cu o pauză compensatoare, menită să permită intrarea în funcţie a mecanismelor regulatoare de tip *feedback*.

Tabelul III

Parametrii activităţii bioelectrice spontane şi repetitive în condiţii lezionale

	Durata (ms)	Amplitudinea (μV)	Fazism	Frecvenţa (medie)	Generatorul	Semnificaţia patologică
PUM normal	4—9	500—1 200	1—3	20—100	UM	—
Activitatea bioelectrică spontană						
Fibrilaţie	1—3	100— 300	1—2	neregulată	fibră	denervare
Fasciculaţie	4—9	500—1 200	2—3	neregulată	UM	denervare
Unda lentă monofazică pozitivă	10	100— 200 (120)	1 (2)	regulată	segment de fibră	denervare
Activitatea iterativă						
Miotonie	1—2 (salva 1—2 s)	100—300	1—2	90—140 (40)	fibră	miotonie
„Pseudomiotonie“ sau potenţiale bizare de mare frecvenţă	1—2 (grupajele 3—30)	100—400	1—2	30—100	fibră	variată
Dublet	2—4 (grupajele 10—12)	300—600	2	variabilă 2—20 între potenţiale	motoneuron	desaferentare sau hiperexcitabilitate neuronală (hipocalcemie)

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele de control al frecvenţelor de descărcare. În primele secunde ale contracţiei, frecvenţa de descărcare variază între 60 pentru UM din muşchii membrelor şi 200 pentru cele din muşchii extraoculari, dar ulterior frecvenţele se stabilizează la un nivel de 20 c.s.$^{-1}$, adică mult inferioare celor pe care fibrele nervoase sînt capabile să le vehiculeze.

Intensitatea recrutării ca şi frecvenţa sînt controlate de interoceptorii fuzali şi de organele miotendinoase. Rămîne încă de precizat dacă frecvenţa de descărcare a unui motoneuron se conformează legii „totul sau nimic" (174), sau există o relaţie asimptotică frecvenţă-tensiune, cu o frecvenţă limită caracteristică fiecărei UM (50).

Caracterul restrictiv al modulaţiilor de frecvenţă indică recrutarea UM ca cel mai eficient mecanism de gradare a contracţiei. Există o proporţionalitate între voltajul EMG integrate şi tensiunea izometrică (17), unghiul de pantă al acestei curbe fiind mai abrupt în suferinţele miogene (67), dar nemodificat în denervări.

Ritmul de descărcare nu este absolut regulat, conformîndu-se unei densităţi Gaussiene (45), sau unei distribuţii normale a intervalelor, sugerînd facilitări şi inhibiţii periodice cu o frecvenţă de 300—400/s; acestea exprimă probabil periodicitatea naturală a remanierilor şi rectificărilor parametrilor de membrană. În orice caz, alternanţele sînt prea lente pentru a fi atribuite intervenţiei celulelor Renshaw. Regularizarea descărcărilor creşte paralel cu frecvenţa.

Studiul computerizat al spectrelor de frecvenţă (99) a indicat disritmia ca un simptom precoce în leziunile spinale şi supraspinale.

Circuitul Renshaw intervine accentuînd contrastul existent între zonele active şi inactive din *pool*-ul motoneuronal: în condiţii de excitare, activarea recurentă a buclei γ induce o limitare a frecvenţei fără efecte spaţiale vizibile; acestea devin evidente ca replică pentru heterogenitatea nivelurilor, de excitaţie, intervenind în reglarea mişcărilor fine şi constituindu-se totodată ca activatoare ale inhibiţiei *feedback.*

Sincronizarea patologică. Gradul normal de sincronizare nu afectează mai mult de 10% din potenţiale. Sincronizarea are o semnificaţie patologică cînd depăşeşte acest procent şi indică de obicei o leziune neurogenă; gradul de sincronizare creşte în special în leziunile pericarionale.

Simpson (1962) a propus următoarea explicaţie: dacă populaţia de motoneuroni se reduce, fiecare interneuron Renschaw dispune de un număr mai mic de conexiuni funcţionale şi aceasta contribuie la o accentuare a sincronizării. În nici un caz sincronizarea nu derivă din extinderea TUM.

2.1.3.4. Potenţialele evocate musculare

Potenţialul evocat de un stimul unic supramaximal *(potenţialul M),* prezintă două tipuri de modificări:

1) Prelungirea latenţei de apariţie care semnifică o diminuare a vitezei de conducere şi corespunde unei leziuni demielinizante (89).

Raportarea timpului de latenţă la distanţa dintre punctul de stimulare şi cel de culegere permite estimarea vitezei maxime de conducere, fără a da informaţii asupra spectrului dimensional al fibrelor din nervul investigat (110, 278).

Scanned with OKEN Scanner

Valorile normale ale vitezei de conducere sînt influenţate de cîţiva factori:

— vîrsta: la copil valorile reprezintă jumătate din cele ale adolescentului normal; peste vîrsta de 30 de ani, viteza scade lent cu aproximativ 1 m pentru fiecare deceniu de viaţă;

— temperatura: pentru 1° are loc o diminuare cu 2 $m \cdot s^{-1}$ a vitezei de conducere;

— gradul de ramificare, care determină restrîngerea progresivă a diametrului fibrei. Relaţia între cei doi parametri a fost stabilită de Hursch (1939) astfel:

$$VCM\ (m \cdot s^{-1}) \approx 6\ D\ (\mu)$$

Detalii de ordin tehnic privind determinarea vitezelor de conducere prin nervii periferici senzitivi şi motori sînt prezentate în studii focalizate asupra acestei probleme (300).

2) Amplitudinea subnormală, fără modificări de latenţă, indică o neuropatie axoplasmatică (110).

În anumite condiţii se pot pune în evidenţă şi alte tipuri de POE musculare.

— *Potenţialul* H este în relaţii de ocluzie reciprocă cu potenţialul M, iar raportul dintre amplitudinile lor maximale a fost propus ca indice al relaţiilor tonico-fazice; variabilitatea potenţialului H face foarte discutabilă valoarea acestui indice.

Se consideră că amplitudinea reflexului H ar fi informativă asupra numărului de motoneuroni activaţi.

— *Potenţialul F* este un potenţial retardar cu cel puţin 30 ms faţă de momentul stimulării, reprezentînd probabil fie un reflex polisinaptic, fie efectul activării antidromice. În denervări poate apărea un răspuns intermediar între M şi F determinat de un reflex axonic în arborizaţia terminală care proliferează în vederea reinervării. Această interpretare concordă cu valorile patologice ale *jitter*-ului în condiţii similare (22).

2.1.3.5. Potenţiale evocate musculare prin stimulare repetitivă

Acest subiect va fi prezentat în detaliu cu ocazia studiului patologiei PNM. Trebuie reţinut totuşi ca un preambul, faptul că modificările POE consecutive stimulării repetitive nu reprezintă un atribut exclusiv al miasteniei, ele fiind semnalate în patologia nervului (186), în boala McArdle (53) şi în miopatia tiroidiană (204, 205).

Mai vechi (158, 277) sau mai noi (213), analizele critice asupra metodologiei de investigare a PNM insistă asupra corelaţiilor morfofuncţionale, avertizînd asupra riscurilor unor inconcordanţe motivate între normalitatea morfologică şi caracterul patologic al comportamentului bioelectric.

2.1.3.6. Curba intensitate — durată

Reprezentarea cartezianã a intensităţii stimulului efectiv faţă de durata sa minimală conturează o curbă care în muşchiul normal este descrisă de relaţia:

$$\frac{I}{I_0} = \frac{1}{(1 - e^{-t/k})}$$

unde I=intensitatea stimulului; I_0=reobaza; t=durata; k=factor de timp constant.

Curba obţinută furnizează o idee globală asupra gradului de inervare, deoarece reprezintă raportul dintre fibrele denervate şi inervate.

Curba intensitate-durată se modifică în cursul evoluţiei unei dener-

vări deplasîndu-se progresiv spre valorile mari ale parametrilor reprezentați dacă denervarea progresează, dar se apropie de valorile normale paralel cu progresul reinervării. Poziția curbei rămîne relativ staționară în denervările cronice stabilizate (sechelele postpoliomielitice) (124 a).

2.1.3.7. Potențialele celulare musculare

Amplitudinea PM normal este în medie de —80 mV. Modificările sale patologice sînt încă insuficient studiate, dar rezultatele existente au contribuit la precizarea unor momente patogenice, răsturnînd uneori anticipațiile teoretice (70). Astfel, deși în paralizia paroxistică familială era de așteptat un anumit grad de hiperpolarizare, s-a stabilit experimental că PM este normal (47, 74), sau chiar scăzut (238); în adinamia episodică, valorile PM scad pînă la —51,5 mV în atac, semnalîndu-se și depolarizări de —46,3 mV (26, 47). Aceeași diminuare a PM și reducerea constantei sale de timp au fost semnalate în paralizia paroxistică normokaliemică (49).

Un grad și mai mare de perplexitate a creat normalitatea PM observată și confirmată în miotonia Thomsen (180, 237).

Parametrii de repaus ai membranei au fost considerați normali în DMP (204), dar Ludin (1970) raportează valori subnormale ale PM, foarte sensibile la variațiile $K^+_{(e)}$, exprimînd scăderea $K^+_{(i)}$, fapt dealtminteri cunoscut. În mușchiul denervat, scăderea conductanței pentru K^+ produce depolarizare, care alături de PM subnormal facilitează ABS.

Spațiul intrasinaptic a devenit și el abordabil tehnicilor microfiziologice, care au contribuit la înțelegerea patogenezei blocurilor sinaptice (158).

2.1.4. Tipuri de trasee EMG

În raport cu traseul EMG normal generat de contracția voluntară, traseele derivabile în condiții similare din mușchiul distrofic și din cel denervat se plasează pe poziții antinomice, în majoritatea cazurilor inconfundabile: traseul „neurogen" și, respectiv, „miogen".

Tabelul IV

Caracteristicile diferențiale ale traseelor „miogene" și „neurogene"

		Miogen	Neurogen
1) ABS		absentă	frecventă
2) Amplitudinea	PUM	redusă	mărită
3) Durata	PUM	redusă	mărită
4) Fazismul	PUM	complex	variabil
5) Sincronizarea		normală	crescută
6) Interferența		nemotivată	exclusă

Terminologia nu este fără cusur, dar are avantajul clarității și al aluziei patogenice, pe lîngă o largă asigurare statistică. Poate că termenul de traseu „miopatic" ar fi și mai pertinent, cu toate că și acesta a fost criticat în mod acerb (87, 303), invocîndu-se faptul că el poate apărea în leziuni axonale terminale, în hipoplazia congenitală a UM și în anumite faze ale proceselor amiotrofice denervative. O critică a criticii nu poate să ignore faptul că fiecare dintre scăderile imputate acestei terminologii reprezintă defecte evitabile: anomaliile din inervația terminală sînt sesizabile prin studiul *jitter*-ului, hipoplazia congenitală a UM este,

Scanned with OKEN Scanner

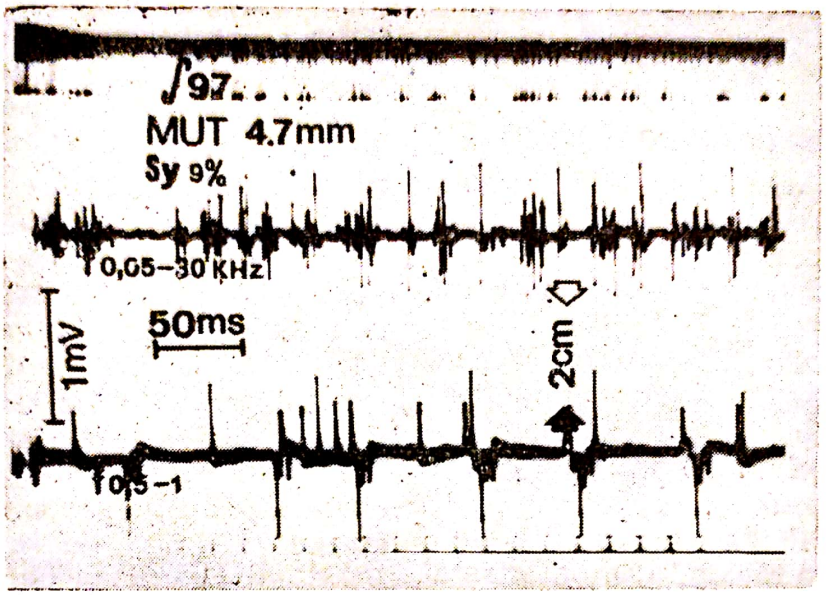


Fig. 2.8. A — Traseu „miogen" cu indice de integrare înalt (97), teritoriul UM subnormal (4,7 mm), gradul de sincronizare normal (9%). Canalul trei a fost filtrat pentru a elimina frecvențele înalte. Între săgeți, distanța de separare a suprafețelor de culegere.

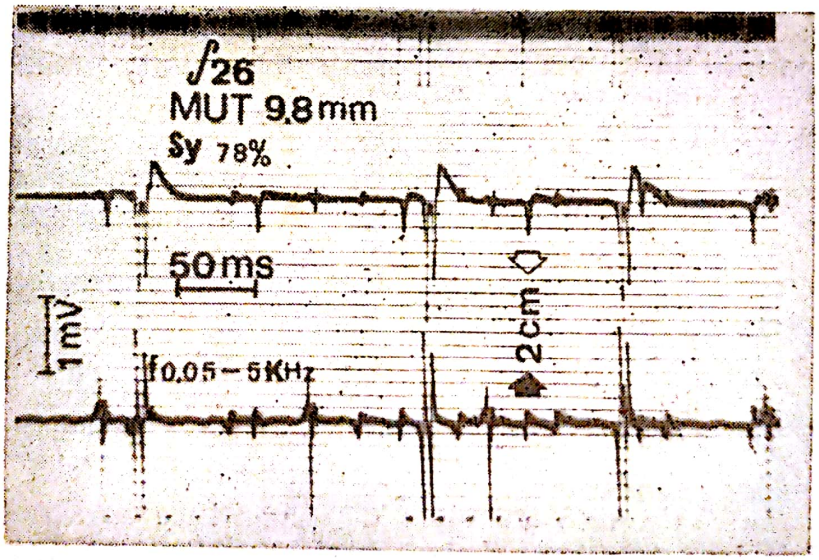


Fig. 2.8. B — Traseu „neurogen" hipervoltat — hipersincron.

dacă există, mai mult o noţiune teoretică, iar al treilea punct contestat rămîne insolubil chiar în condiţiile abandonării terminologiei clasice!

2.1.5. Interpretarea cantitativă a EMG

Analiza parametrică automată a EMG a făcut progrese remarcabile în ultimul deceniu.

Modificările fazismului PUM în condiţii patologice a sugerat oportunitatea analizei de frecvenţă. Numărul de faze pe un potenţial, aşa-numitul coeficient ∅, creşte în DMP (104). Pentru determinarea lui ∅ s-a pus la punct o metodă computerizată analogică, care a dat satisfacţie în 75% din cazuri (188, 242), avînd şi avantajul analizei în timp real.

Fitch (1967) utilizează un sistem analitic bidimensional determinînd simultan amplitudinea şi fazismul cu o mare capacitate de discriminare. Sistemul permite diagnosticarea denervărilor parţiale.

Analiza automată a EMG impune realizarea iniţială a unor medii de referinţă foarte sigure pentru fiecare muşchi şi vîrstă (150).

Determinarea numărului de UM dintr-un muşchi este posibilă utilizîndu-se tehnicile de stimulare progresivă (182, 216, 217). S-a constatat că populaţia UM descreşte în procesele denervative cronice într-un ritm propriu fiecărui caz, dar întotdeauna mai rapid în primele faze ale bolii decît în faza sa terminală.

Interpretarea cantitativă trebuie să pornească de la determinarea cîtorva parametri de semnificaţie sigură şi exact cuantificabili:

— *perioada refractară (40) care exprimă funcţionalitatea membranei fibrelor individuale.* Metoda este supusă erorilor sistematice, dar în orice caz a indicat valori scăzute în DMP şi prelungirea inexcitabilităţii absolute în muşchiul denervat (94).

— *Viteza de propagare în fibra musculară* este subnormală în condiţii de denervare (93).

— *Timpul de contracţie.* Tokizane şi Shimazu (1964) au arătat că raportul dintre populaţiile de fibre lente şi rapide condiţionează tipul de traseu EMG. Reprezentarea carteziană a intervalului mediu între PUM faţă de deviaţia standard a distribuţiei acestor intervale conturează o curbă a cărei limită de flexiune constituie şi limita de separaţie între PUM cinetice (K) şi tonice (T).

Sisteme automate pentru analiza duratei (101, 150) spectrelor de frecvenţă (145), spectrelor de putere (69, 161), pentru analiza de corelaţie (101, 276) şi pentru analiza EMG integrate (229), au deja utilizare clinică (156). S-au imaginat programe pentru analiza complexă a mai multor parametri (106, 160). Traseele interferenţiale sînt analizate cu ajutorul circuitelor diferenţiale (102).

Semnalele mioelectrice au fost analizate şi mai complex, comparîndu-se funcţiile de densitate ale spectrelor de putere cu frecvenţele medii ale spectrului (18). Oboseala musculară translează energia traseelor spre frecvenţele joase (157).

Computerizarea a fost deosebit de utilă în studiul unor trasee complexe de tipul celor generate de muşchii extraoculari (178).

Cuantificarea EMG reprezintă o metodă analitică prin excelenţă (123), dar datele furnizate au permis simularea unor trasee corespunzătoare diverselor circumstanţe fiziologice şi patologice (52, 220).

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Morfopatologia musculară

Mozaicul muscular este constituit din fibre cu caracteristici morfofiziologice distincte. Gradul lor de diferenţiere devine foarte clar în urma aplicării metodelor histoenzimatice (311).

Modalităţile lezionale destul de restrînse, descrise în mușchiul striat prin tehnicile histologice (20), devin mult mai variate şi mai diferenţiate în viziune histochimică.

2.2.1. Structura mozaicului muscular normal

Tehnicile histochimice permit localizarea activităţii unor enzime aparţinînd diverselor compartimente metabolice celulare. Aceste enzime vor fi denumite markeri (60, 62).

Markerii mitocondriali

— NADHTR este markerul cel mai fidel fiind o enzimă exclusiv mitocondrială.

— SDH este de asemenea un marker selectiv. Pe secţiuni longitudinale, reacţia este adesea cantonată la joncţiunea benzilor A şi I (63).

— α—GPDH—menadion dependentă este un marker de excepţie care se comportă complementar celorlalţi markeri mitocondriali.

Markerii sarcoplasmatici

— Miofosforilaza diferenţiază trei tipuri de fibre, tipul intermediar reacţionînd foarte variabil (88).

— Reacţia PAS vizualizează bine două tipuri de fibre, reţeaua miofibrilară şi ringurile.

Markerii miofibrilari

— ATP-aza bazică (pH = 9,4) evidenţiază foarte net miofibrilele, fiind absentă în reţeaua intermiofibrilară. Activitatea este concentrată la nivelul benzii A (ATP-aza miozinică) (260).

— ATP-aza acidă (pH = 4,6 şi 4,3) este o replică a ATP-azei bazice şi reprezintă probabil aceeaşi enzimă, dar într-o variantă moleculară distinctă, proprie fibrelor lente (119, 120).

Secţiunile seriate incubate în vederea evidenţierii acestor markeri pun în evidenţă caracterul mozaicat al ţesutului muscular constituit din două tipuri de fibre — T_1 şi T_2 — ultimul prezentînd trei subtipuri (tabelul V).

În mușchiul uman normal, raportul T_1/T_2 este 0,6 (limitele extreme 0,2—1,6) (144). În general, fibrele T_2 sînt mai mari la bărbaţi şi mai mici la femei decît fibrele T_1 (24). La unele specii există mușchi aproape puri (256) cum este soleusul constituit din fibre T_1 (264). Între aspectele histoenzimatice şi parametrii biochimici şi electrofiziologici există corelaţii satisfăcătoare (44, 239).

Nomenclatura fibrelor musculare este foarte controversată, terminologia degenerînd uneori la o complexitate alarmantă, desemnîndu-se pînă la opt tipuri de fibră (52, 241, 242, 251). Majoritatea autorilor consideră că o clasificare dualistă, în funcţie de reactivitatea pentru ATP-aza miofibrilară, este satisfăcătoare (24, 86) chiar dacă o asemenea simplificare

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V

Caracteristicile histochimice ale fibrelor musculare umane

Markerul	T_1	Tipul de fibră		
		T_{2A}	T_{2B}	T_{2C}*
ATP-aza bazică	±	+++	+++	+++
ATP-aza acidă (pH=4,6)	+++	0	++	++
ATP-aza acidă (pH=4,3)	+++	0	0	++
NADHTR	+++	++	+	++
SDH	+++	++	+	++
α-GDPH	0	+++	++	+
Miofosforilaza	+	+++	+++	+++
PAS	+		++	++

* Fibrele T_{2C} sînt considerate ca elementul primar prin care se diferenţiază T_{2A} şi T_{2B}

riscă să conducă la o viziune simplistă (309).

Clasificarea propusă de Brooke şi Kaiser (1970), reprodusă în tabelul V, este şi utilă şi simplă pentru interpretarea biopsiilor umane (135, 136, 139, 140, 141), dar nu este valabilă pe întreaga scară animală (92) şi nu este complet superpozabilă clasificărilor electrofiziologice (44). Acestei clasificări i s-au imputat unele defecte:

— mizează pe un singur marker, miozin-ATP-aza. Există indicaţii (121) că această enzimă nu ar fi strict miofibrilară, existînd şi o fracţiune mitocondrială. Pe de altă parte, aplicînd extracţii selective s-a demonstrat că reactivitatea intermiofibrilară este artefactuală. Între cele două ATP-aze, care marchează cele trei tipuri de fibre, există diferenţe fenotipice în ceea ce priveşte comportamentul în condiţii variate de pH (258), care explică durata diferită a stării active prin cinetici enzimatice diferite;

— există situaţii în care complementaritatea faţă de cei doi markeri, cele două ATP-aze, nu apare foarte netă; fenomenul este uneori frapant şi în relaţiile dintre enzimele oxidative şi miofosforilază (92, 308);

— fibrele cu reactivitate „intermediară" nu pot fi întotdeauna corect tipizate (66, 137).

Aceste imputări aparţin fiziologilor (281); pentru patolog ele sînt din plin compensate de faptul că reactivitatea pentru ATP-aza miozinică este foarte constantă, indiferent de condiţiile patologice.

Tipizarea histoenzimatică a fost parţial confirmată şi de studiile ultrastructurale (83, 207, 265);

— mitocondriile sînt mai mari şi aşezate în spaţiile intermiofibrilare în fibrele T_1, în timp ce distribuţia lor este nesistematizată în alte tipuri de fibre;

— mitocondriile satelite benzii I sînt rotunde în T_1 şi elongate în T_2;

— aglomerările mitocondriale subsarcolemice comune în T_1 sînt excepţionale în T_2.

Un criteriu de tipizare mai eficient decît mitocondria este linia Z (92) care apare fină în T_2, alături de un RS foarte dezvoltat, în timp ce T_1 posedă linii Z largi şi un RS slab reprezentat. Există tehnici de studiu corelativ histoenzimatic şi ultrastructural (222). Fibrele componente ale UM sînt şi din punct de vedere ultrastructural identice (111).

2.2.2. Modificările histopatologice ale muşchiului

2.2.2.1. Modificări nucleare

Modificări structurale ale nucleului

— Nucleii tigroizi conţin material cromatic aglomerat, contrastînd cu dispersia fină care caracterizează

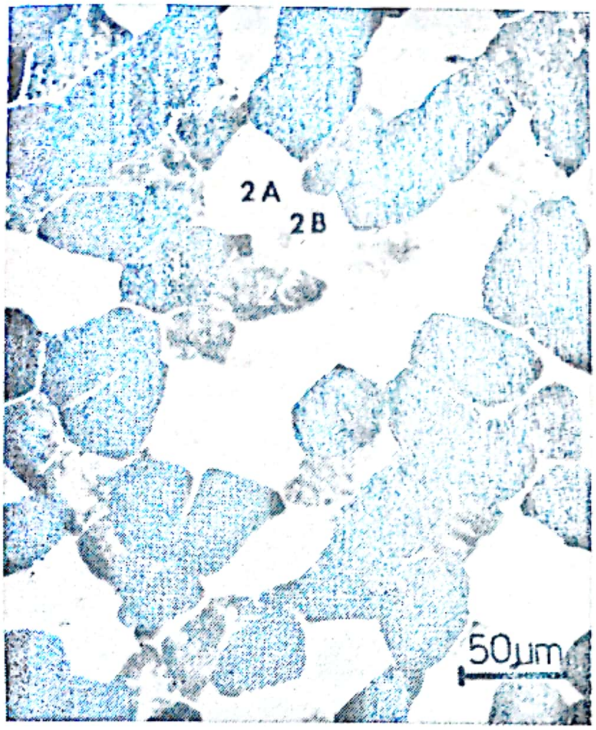


Fig. 2.9. — Tipizarea mozaicului muscular la șobolan (ATP-aza acidă, preincubație pH=4,35).
1=fibră; T_1; 2A=fibră tip 2A; 2B=fibră tip 2B.

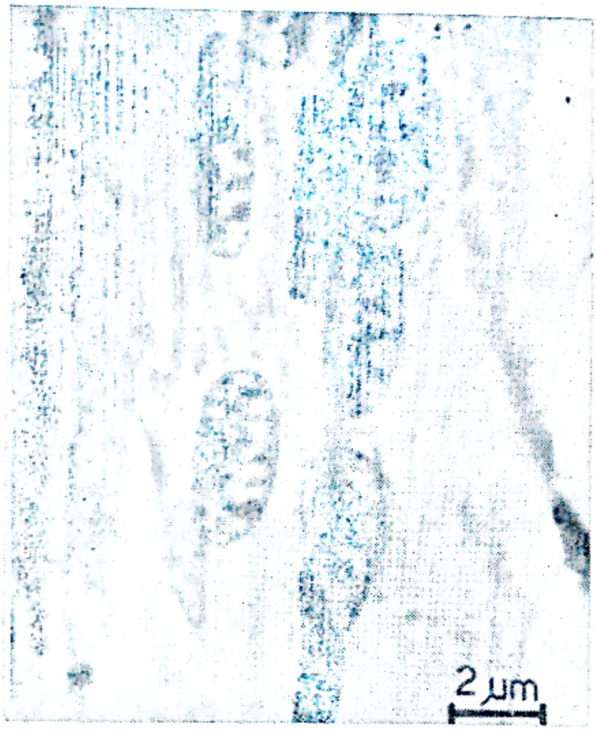


Fig. 2.10. — Nuclei tigroizi — DMP Duchenne (Van Gieson).

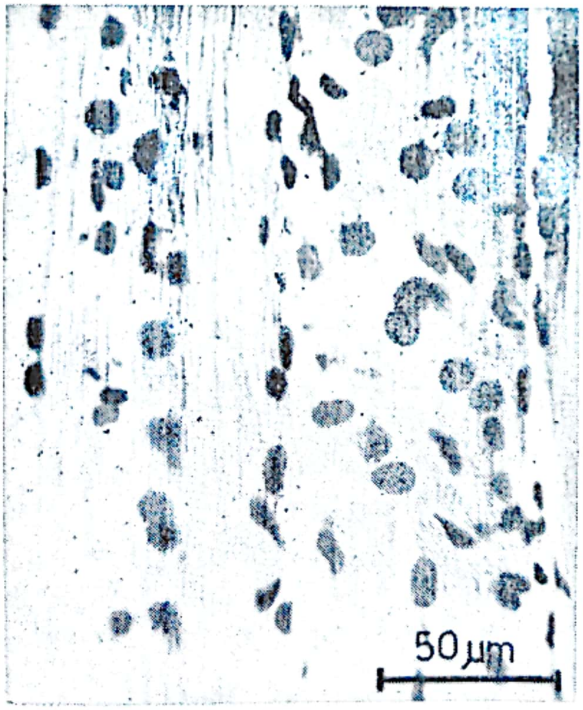


Fig. 2.11. — Nuclei veziculari — DMP Duchenne (Van Gieson).

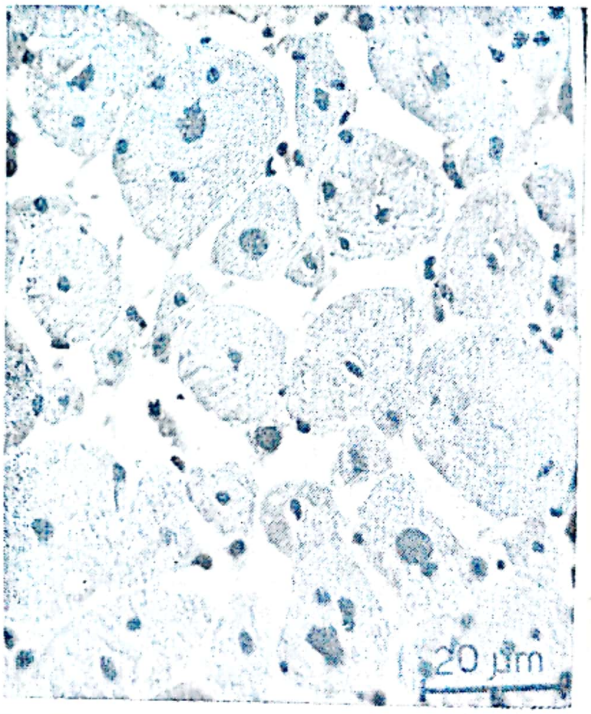
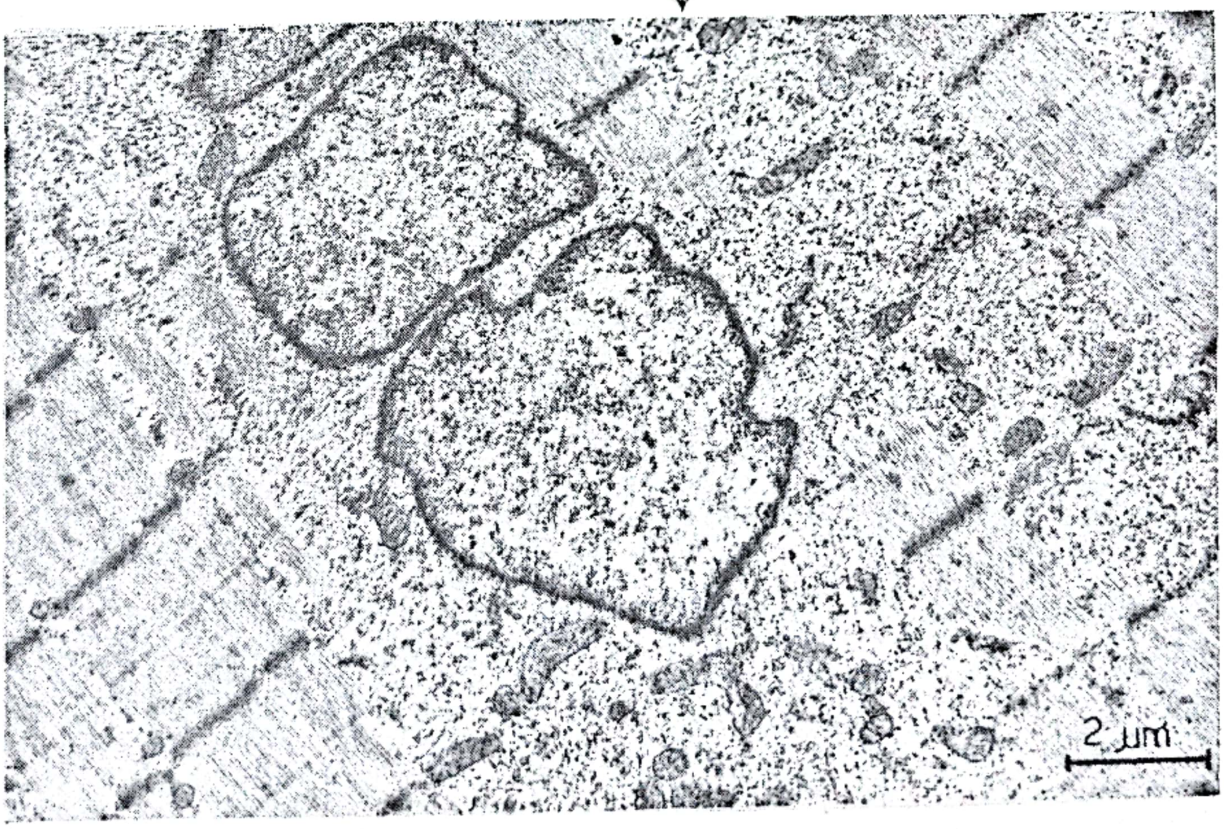


Fig. 2.12. — Nuclei picnotici, uneori multipli sau aglomerați. Miopatie centronucleară (Van Gieson).

Fig. 2.13. — Catena nucleară axială — Distrofie miotonică Steinert (Van Gieson).

Fig. 2.14. — Nuclei centrali — DMP de centură (ME).



Scanned with OKEN Scanner

nucleul normal. Au fost observaţi mai frecvent în denervări decît în DMP (63).

— Nucleii veziculari, dilataţi şi rotunzi, cu nucleoli proeminenţi, apar frecvent asociaţi cu bazofilia regenerativă.

— Nucleii picnotici sînt tahicromi şi denşi, uneori aglomeraţi; apariţia lor atestă existenţa unui proces lezional cronic.

Modificări de poziţie ale nucleilor

În mod normal 3% din nuclei pot fi centrali sau interni. Numărul lor creşte impresionant în miotonia Steinert, sau în cadrul afecţiunilor denervative, în amiotrofia peronieră Charcot-Marie-Tooth. Uneori aproape fiecare fibră are un nucleu central (miopatia centronucleară).

Poziţia nucleilor se impune examinată pe secţiuni transversale şi la mai multe niveluri pentru a depista un eventual *splitting* generator de false imagini de centralizare (115).

Catenele nucleare coexistă cu nuclei centrali şi uneori în paralel cu nuclei plasaţi în poziţie normală. În miopatia centronucleară în mod excepţional catena centrală se găseşte în paralel cu nucleii subsarcolemici.

2.2.2.2. Leziuni degenerative ale fibrei

Necroza — citoplasma este colorată palid şi are un aspect hialin. Leziunea este comună în DMP, dar nu lipseşte în leziuni cu evoluţie acută (polimiozite), sau în orice caz rapidă (SLA) (109).

Fagocitoza se observă în tandem cu necroza, în special în zona centrală a fibrei.

Degenerescenţa granulară se manifestă prin acumulări de material colorat în albastru cu coloranţii de anilină. Un aspect particular îl constituie aglomerările de material colorat în roşu cu metodele tricromice, concentrat subsarcolemic şi coincizînd cu o hiperreactivitate oxidativă *(ragged-red fibre)*. Aceste structuri apar frecvent în sindromul oculocranio-somatic.

Fragmentarea (splitting): fibra apare segmentată, fragmentele mici fiind „încrustate" în fibra de origine. Uneori separarea fragmentelor este marcată de septe fibroase şi de nuclei. Fragmentarea afectează un segment limitat din lungimea fibrei. Fragmentarea şi nucleii interni apar în mod fiziologic în vecinătatea inserţiei tendinoase. În condiţii patologice fragmentarea este foarte comună în DPM de centură, generînd heterogenitatea dimensională.

Vacuolele, cu sau fără membrană limitantă, sînt vizibile postcritic în diskaliemii. În glicogenoze şi în alte miopatii dismetabolice, vacuolele conţin metaboliţi normali sau patologici (206).

Bazofilia şi nucleii veziculari constituie fenomene regenerative, a căror realitate a fost ireversibil demonstrată (176), chiar dacă eficienţa lor este limitată (176, 177).

2.2.2.3. Modificări arhitecturale

Central core este o anomalie de distribuţie a markerilor mitocondriali, a căror reactivitate este slabă sau nulă în zona centrală a fibrelor T_1 şi mai rar a celor T_{2C}. Uneori, la periferia zonei areactive, apare un fin lizereu hiperreactiv; în această situaţie, diferenţierea de fibrele *target* este imposibilă. Uneori leziunile sînt multiple (*multicore*) (75).

Scanned with OKEN Scanner

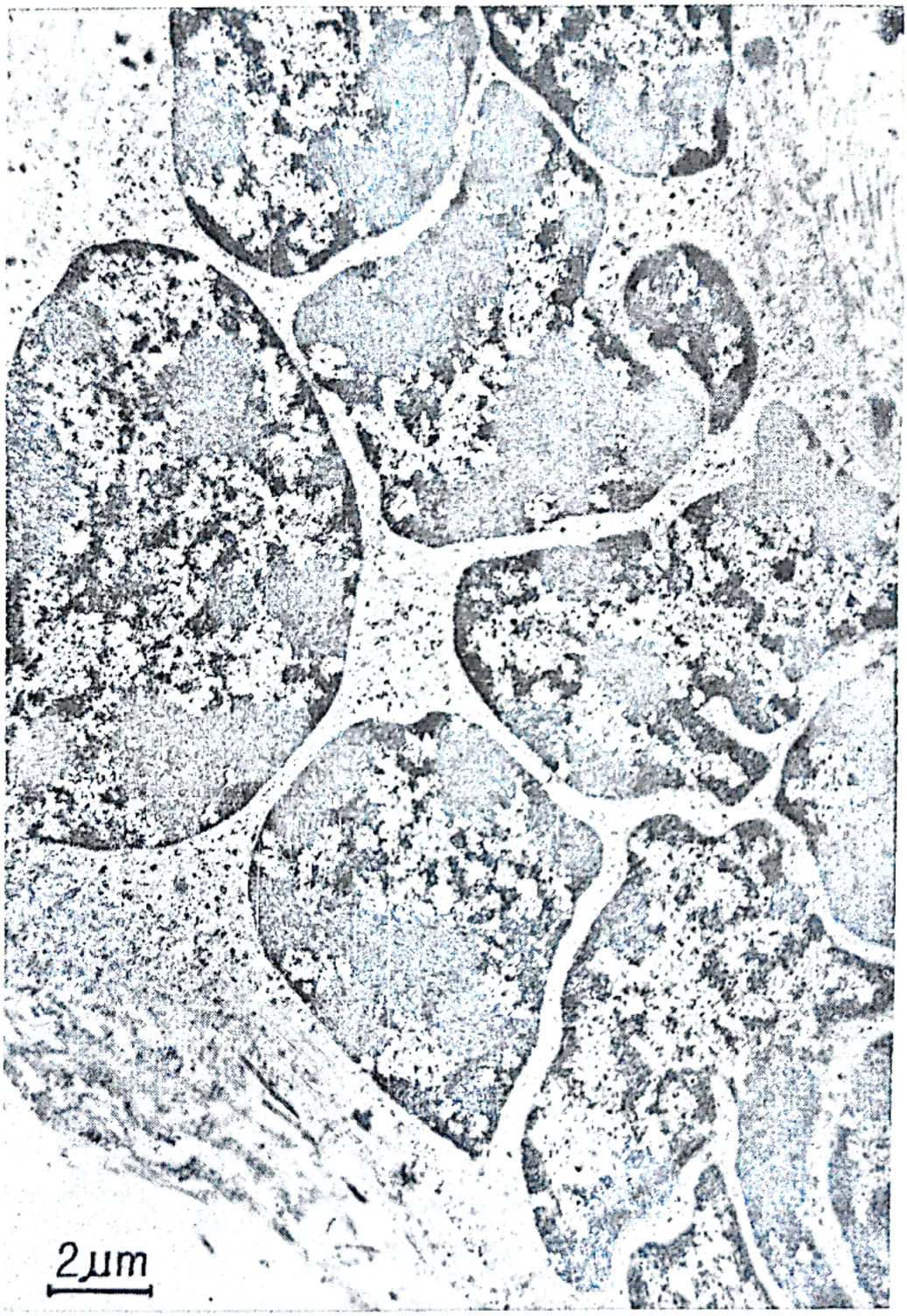


Fig. 2.15. — Aglomerări nucleare centrale. Distrofie miotonică Steinert (ME).

Scanned with OKEN Scanner

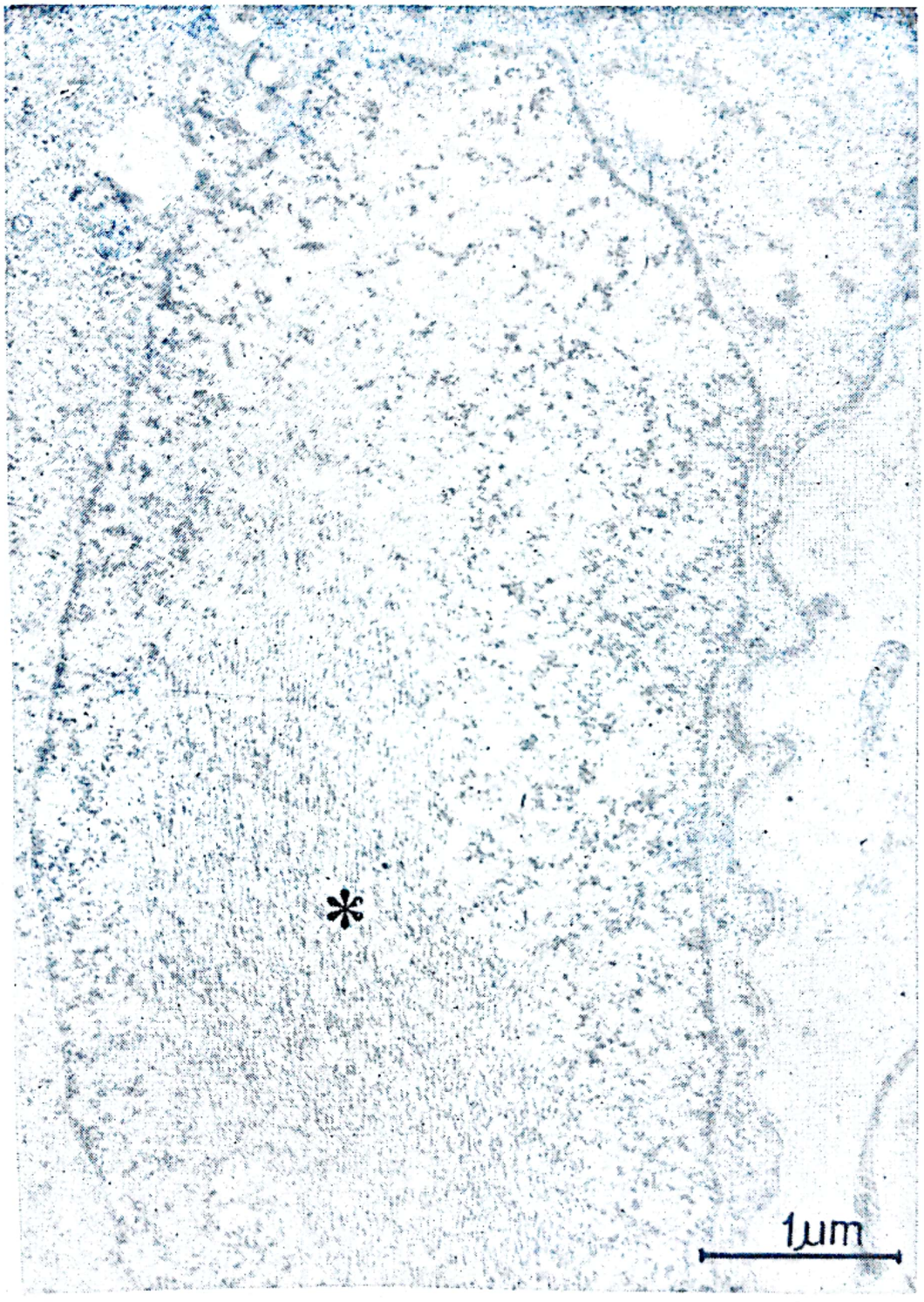


Fig. 2.16. — Incluziuni filamentoase intranucleare. Vectoare sigură de DMP X — recesivă Duchenne (ME).

Scanned with OKEN Scanner

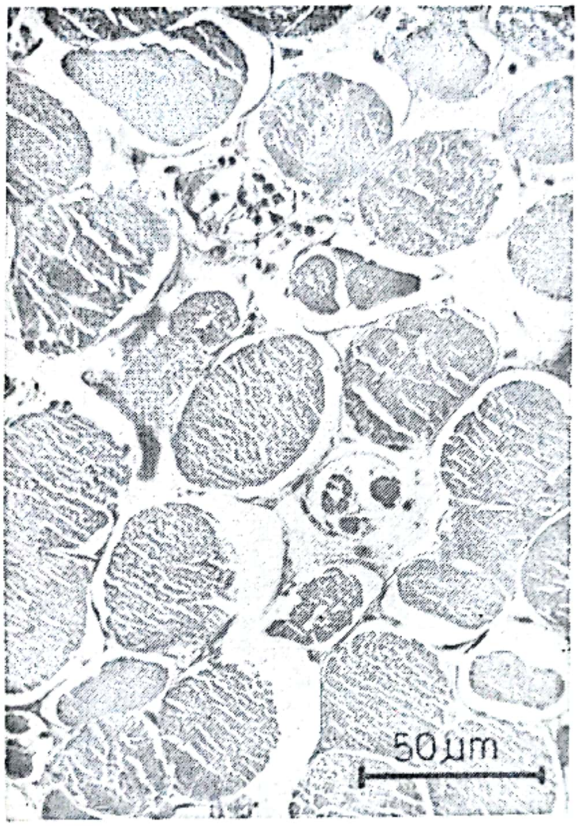


Fig. 2.17. — Necroză cu fagocitoză — DMP Duchenne (tricromic Masson).

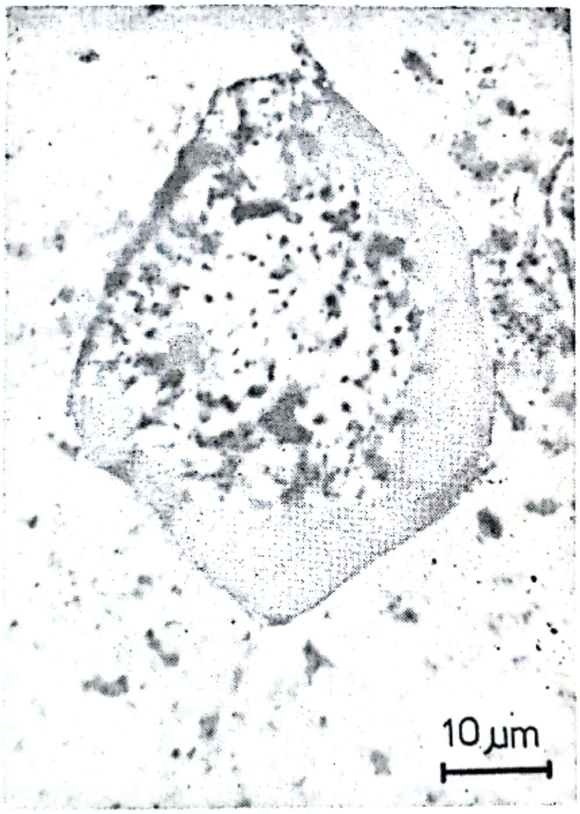


Fig. 2.18. — *Ragged-red fiber.* Sindrom oculo-cranio-somatic (NADHTR).

Fig. 2.19. — Fragmentare *(splitting)* DMP Duchenne (SDH).

Scanned with OKEN Scanner

Se disting trei aspecte, care constituie probabil etape ale unui ciclu continuu:

— „Core inversat" cu zona centrală hiperreactivă, în concordanță cu aglomerările mitocondriale vizualizate electronooptic.

Analogia ultrastructurală cu fibra *target* este evidentă, motiv pentru care s-a propus termenul de *core-targetoid* (80, 233).

Fibra target a fost descrisă ca un aspect patognomonic denervării (78). În structura sa se disting trei

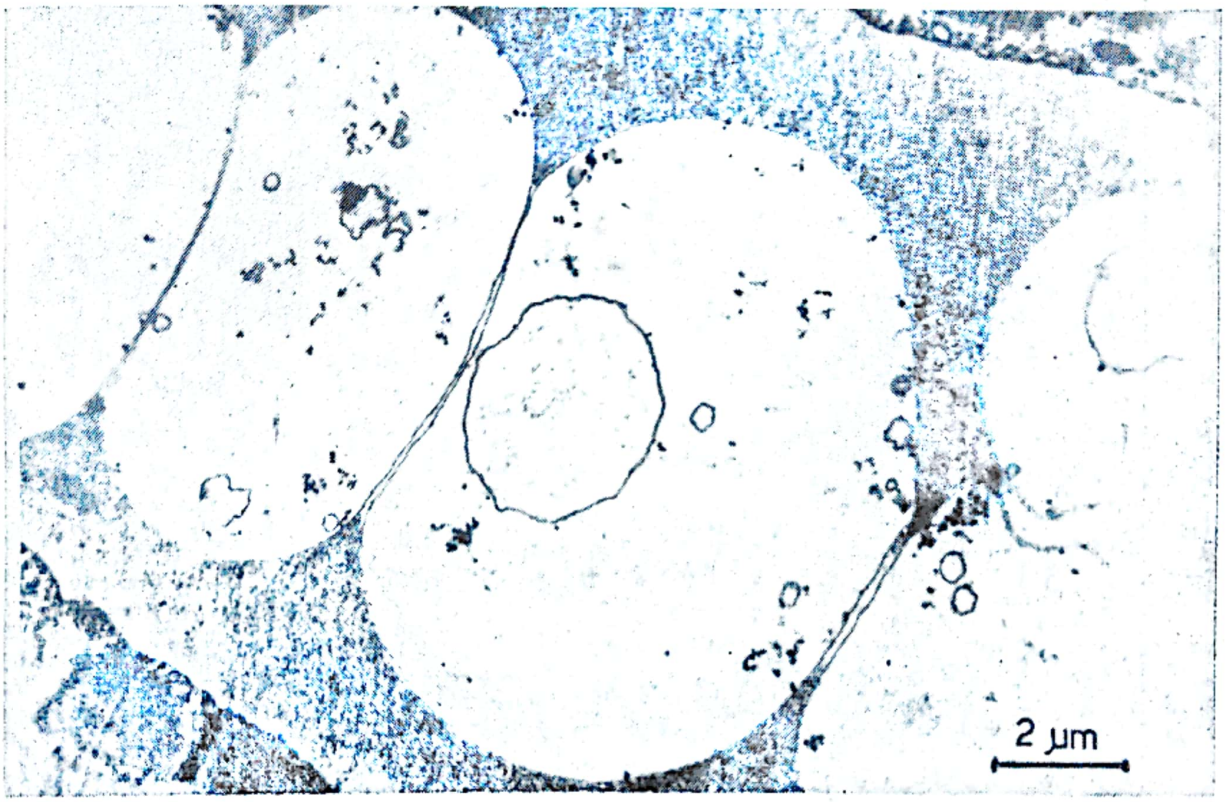


Fig. 2.20. — Vacuole gigante. Paralizie paroxistică hipokaliemică, postcritic (ME).

— „Core-structurat" areactiv pentru markerii mitocondriali, dar uneori hiperreactiv cu miozin-ATP-aza. Microscopia electronică relevă absența mitocondriilor, dar conservarea materialului contractil: banda I și zona H apar contractate (202).

— „Core destructurat" areactiv atît pentru markerii oxidativi, cît și pentru cei miofibrilari. În zona centrală rămîne doar un reticul slab dezvoltat. La limita dintre zona lezională și cea normală stria Z apare în zig-zag.

zone concentrice delimitate de variațiile reactive pentru markerii mitocondriali:

— zona centrală areactivă;

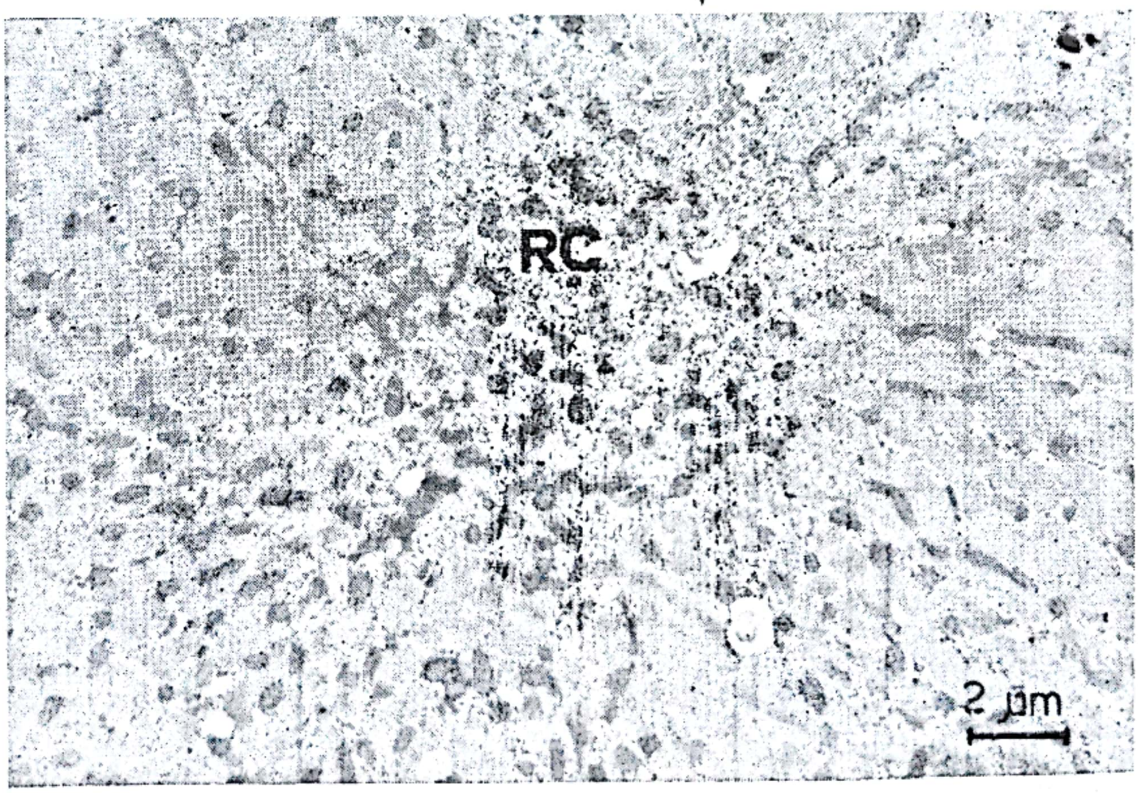
— zona pericentrală hiperreactivă;

— zona periferică normoreactivă.

Aspectul este foarte caracteristic (233), dar semnificația rămîne obscură, nefiind încă precizat dacă fibra „țintă" reprezintă expresia degenerării sau regenerării (61, 269). Este interesant că această modificare

Fig. 2.21. — Central core disease (NADHTR). Core targetoid.

Fig. 2.22. — Core inversat (ME).



Scanned with OKEN Scanner

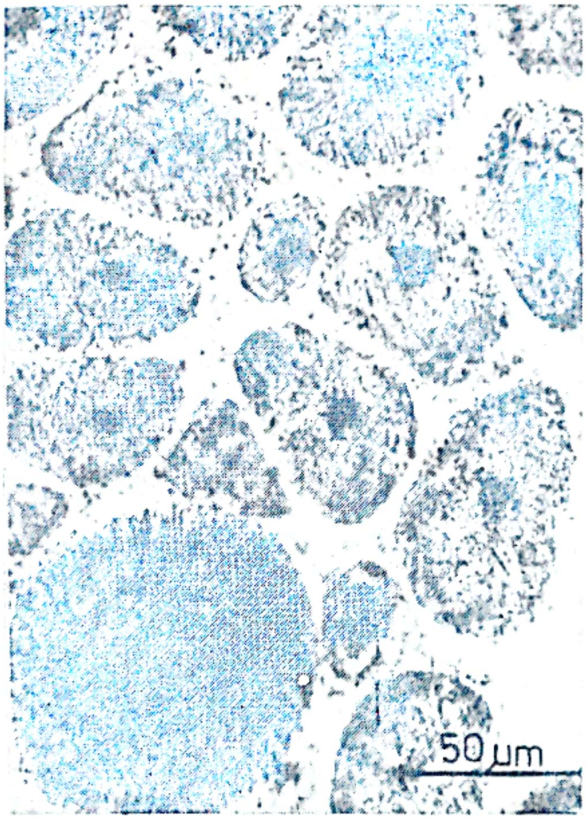


Fig. 2.23 A. — Core inversat (α-GPDH).

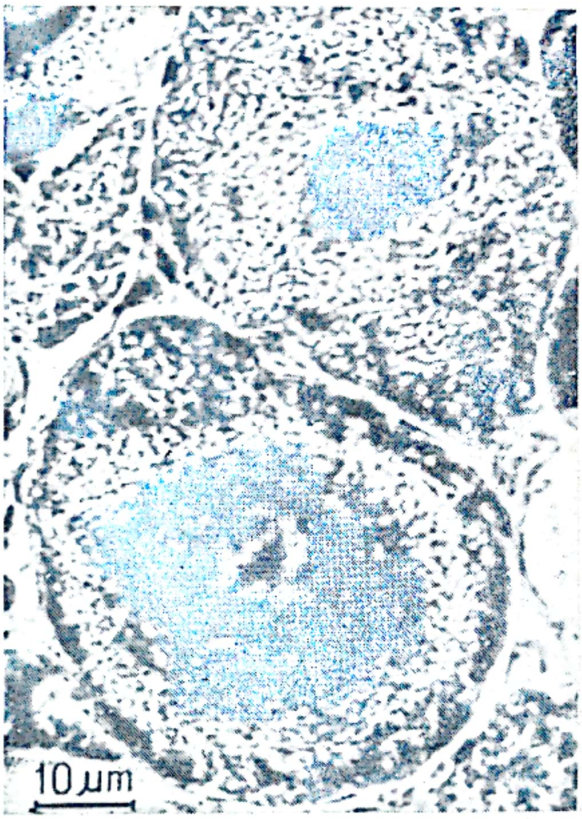


Fig. 2.23 B. — „Core inversat" și fibră *target*.

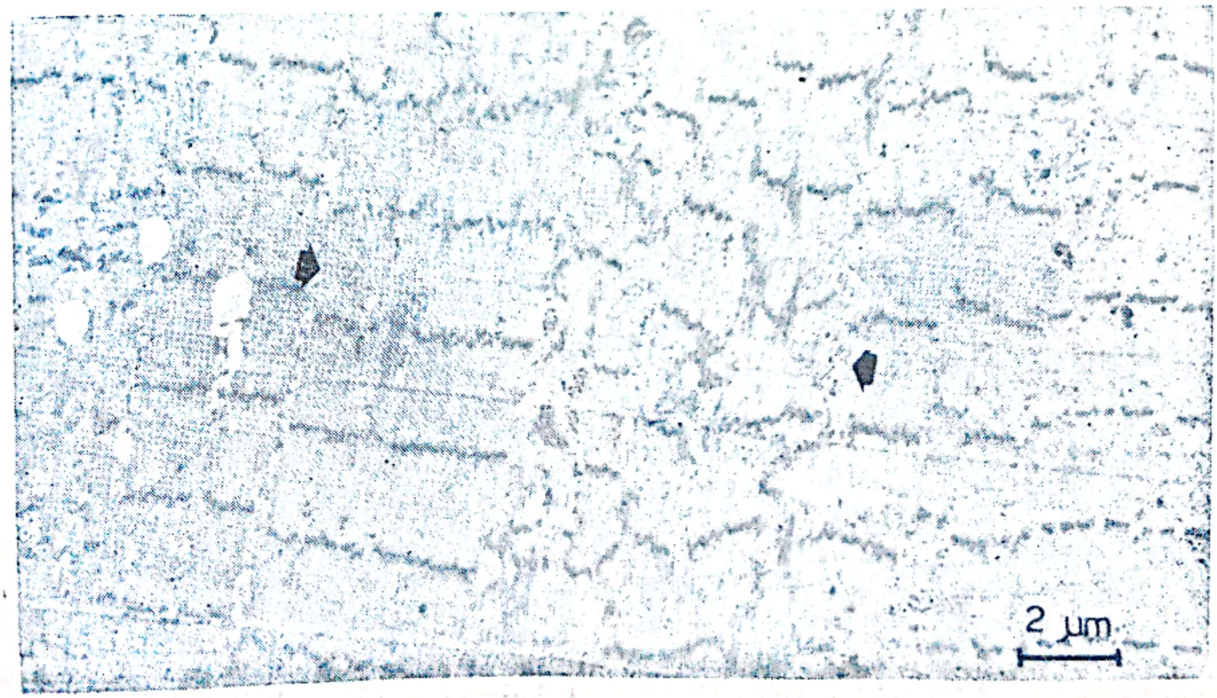


Fig. 2.24. — „Core structurat" (ME) (vizibil între săgeți).

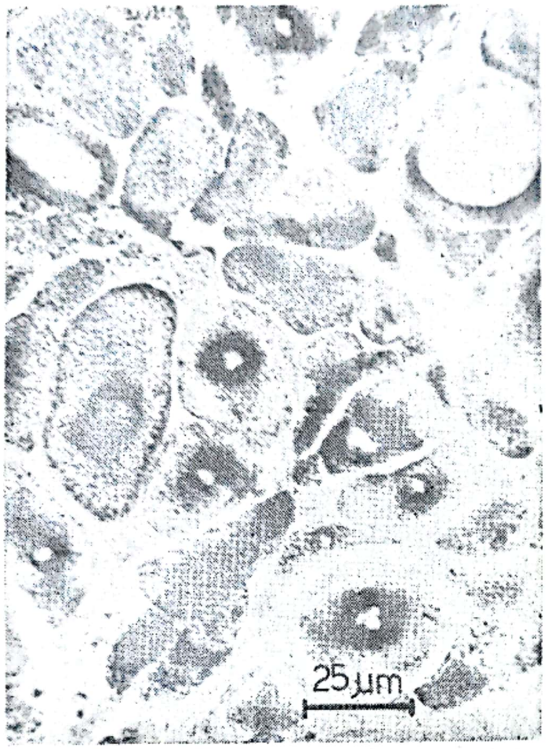


Fig. 2.25. — Fibre *target* — SLA (NADHTR).

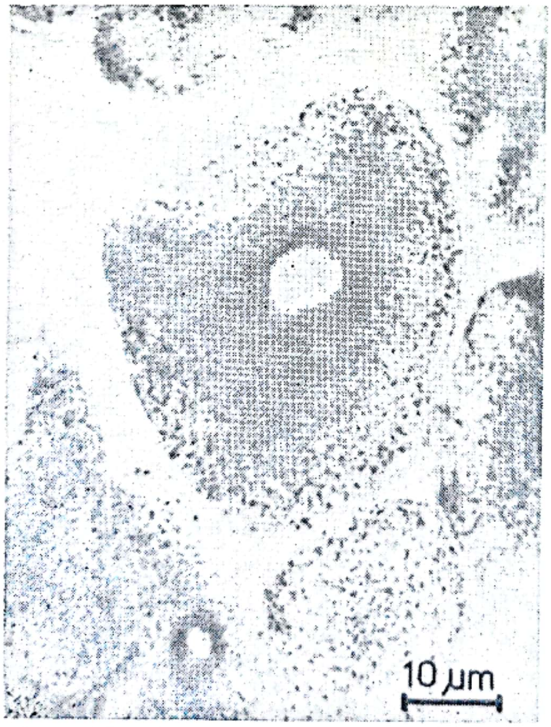


Fig. 2.26 A. — Fibre *target* — SLA (NADHTR).

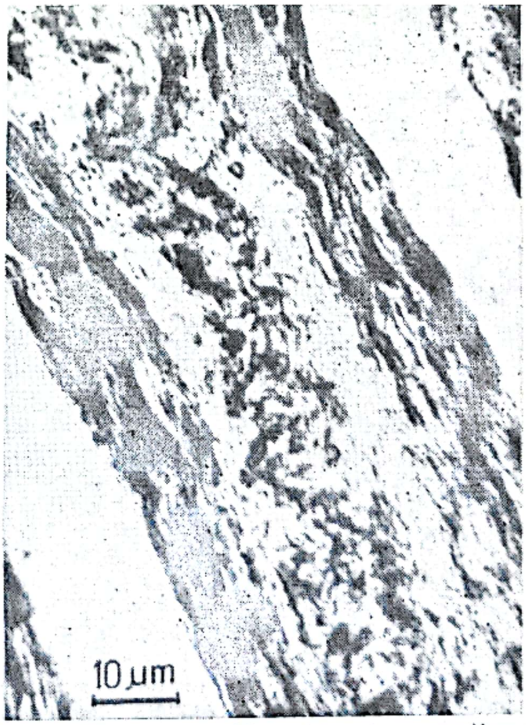


Fig. 2.26 B. — Fibre *target* — secțiune longitudinală (hematoxilină fosfotungstică Mallory).

Scanned with OKEN Scanner

nu a fost anterior semnalată în mușchiul denervat (302) și este rară în materialul necropsic (187); și mai contrariantă este imposibilitatea de a o reproduce experimental prin denervare (79).

evidențiabile inconstant cu hematoxilină fosfotungstică sau cu o colorație specială (167 a). Au o arhitectură striată, cu o periodicitate variind în jurul a 140 Å (225). Variațiile de periodicitate se datoresc fuzi-

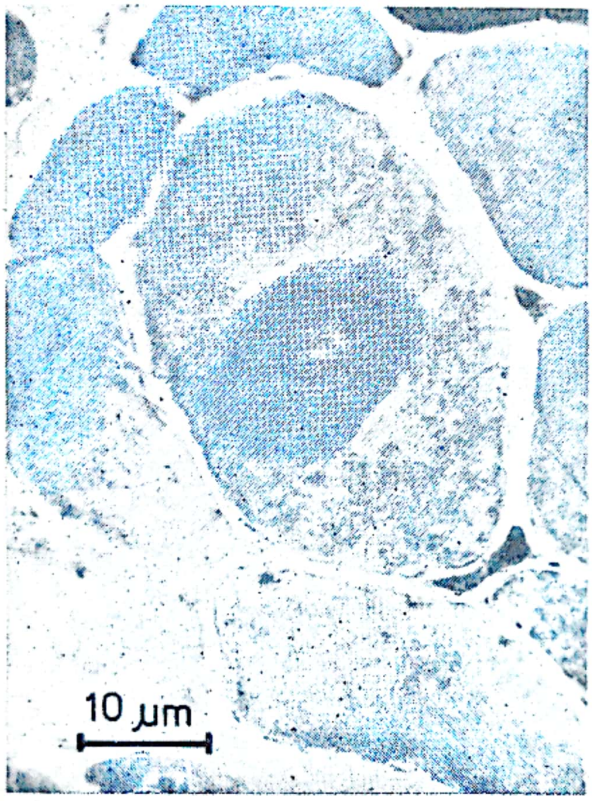


Fig. 2.27 A. — Fibre *target* — SLA (ATP-aza miofibrilară).

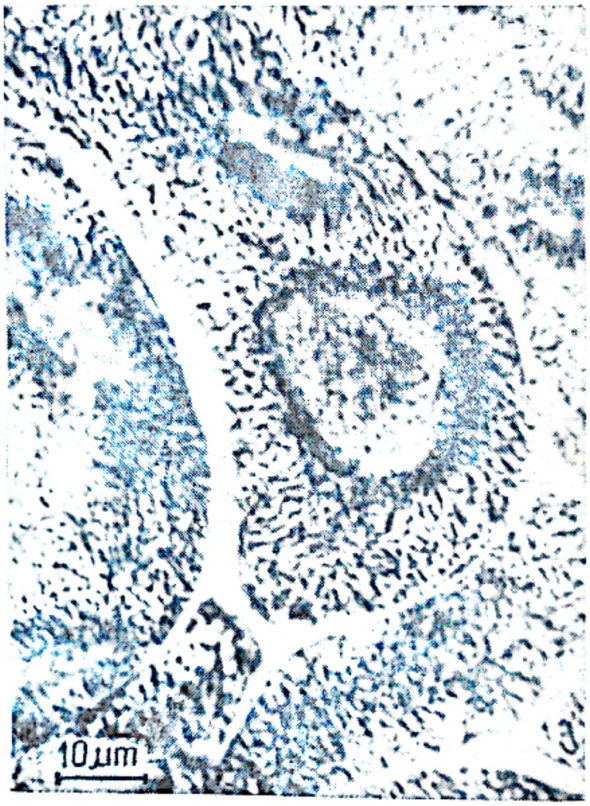


Fig. 2.27 B. — Fibră *supertarget* (NADHTR).

Ultrastructural zona centrală conține elemente RS și acumulări de material dens, probabil provenind din banda Z (25, 201). În zona intermediară, miofibrilele sînt aglomerate avînd liniile Z dezorganizate sau fragmentate. Elementele RS proliferează abundent (225).

Fibrele *target* apar în denervările cu evoluție rapidă (268), mai frecvent în PNP decît în ANM.

Structurile nemalinice (Rod-Body) sînt modificări particulare sub forma unor îngroșări ale benzii Z, unii bastonașelor și planurilor de secțiune diferit orientate. Structurile nemalinice derivă din banda Z, iar filamentele benzii I se continuă uneori în masa bastonașelor.

Se consideră că bastonașele reprezintă mai degrabă un efect de acumulare, decît o leziune degenerativă (225, 271).

Leziunea nu este specifică (138), fiind semnalată pe lîngă miopatia nemalinică, în sindromul Adie (134), polimiozite (262), miocardul normal,

Scanned with OKEN Scanner

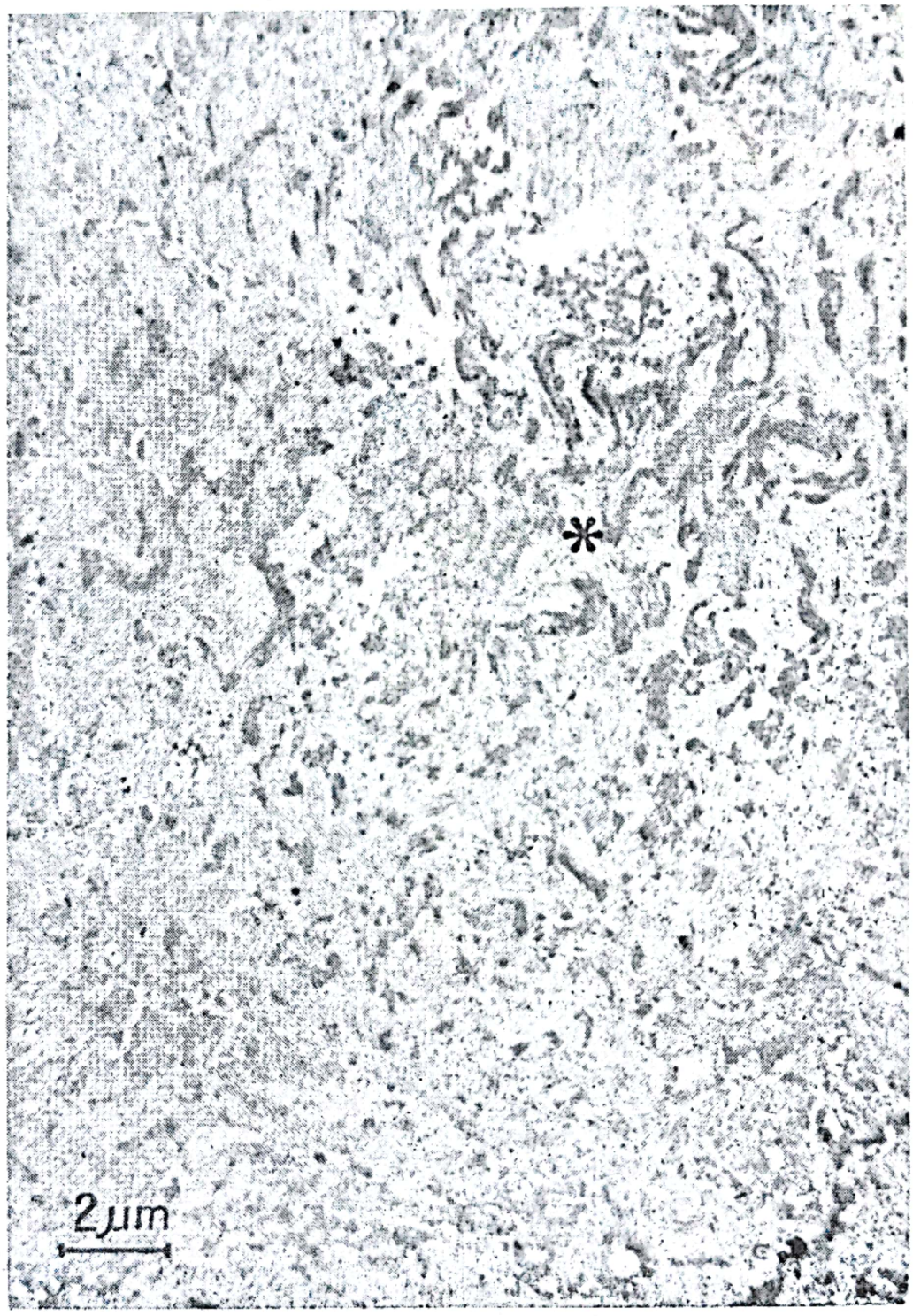


Fig. 2.28. — Fibre *target* — SLA (ME).

Scanned with OKEN Scanner

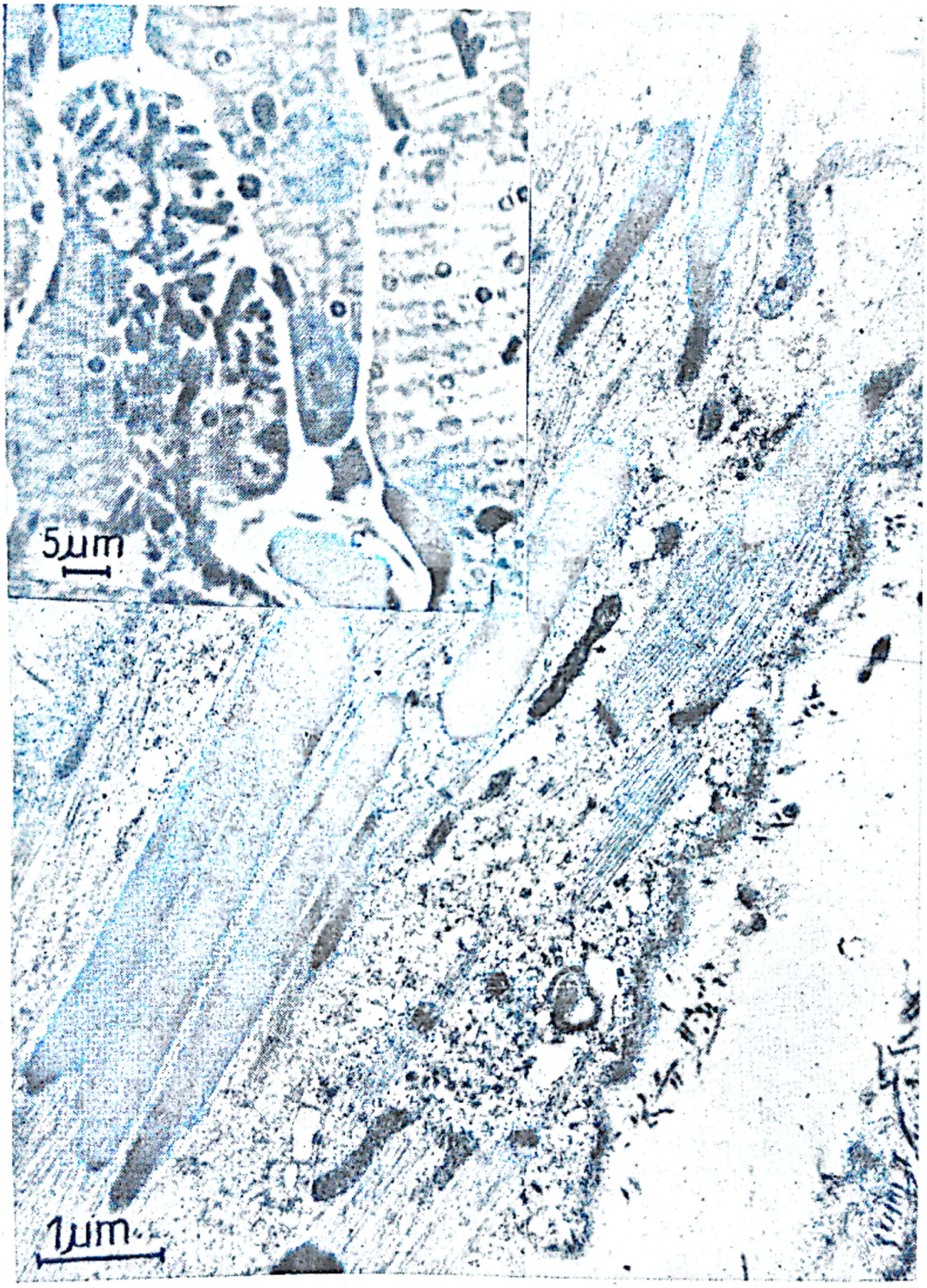


Fig. 2.29. — Structuri nemalinice (ME), inset: semifine (albastru de metilen).

Scanned with OKEN Scanner

și a fost reprodusă experimental prin tenotomie (234). Bastonașele apar și în fibrele intrafuzale (272), ca și intranuclear.

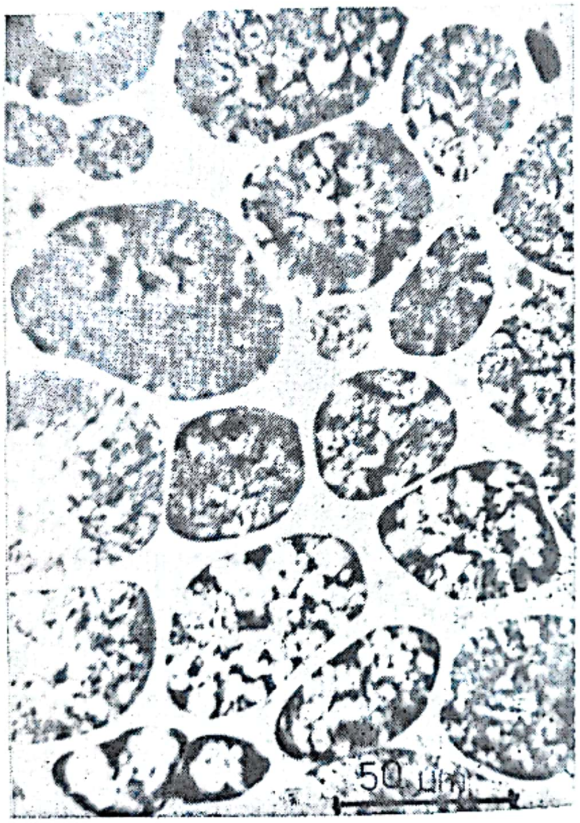


Fig. 2.30. — Fibre „cariate" și „lobulate" — DMP facioscapulohumerală.

Fibrele „carriate" (moth-eaten). Distribuția regulată și uniformă a enzimelor oxidative este perturbată ca în urma trecerii unui curent turbionar, determinînd apariția de zone areactive.

Semnificația acestor fibre este incertă: ele apar mai frecvent în DMP decît în denervări, dar au fost semnalate în boala Parkinson, artrogripoză, miopatii dismetabolice, picior strîmb congenital.

Fibrele lobulate se disting prin depozite de formazan aglomerate în lobuli care segmentează teritoriul fibrei, inserîndu-se pe sarcolemă. Au fost semnalate în DMP facioscapulohumerală (15).

Fibrele „ragged-red" au fost descrise în oftalmoplegia plus (75).

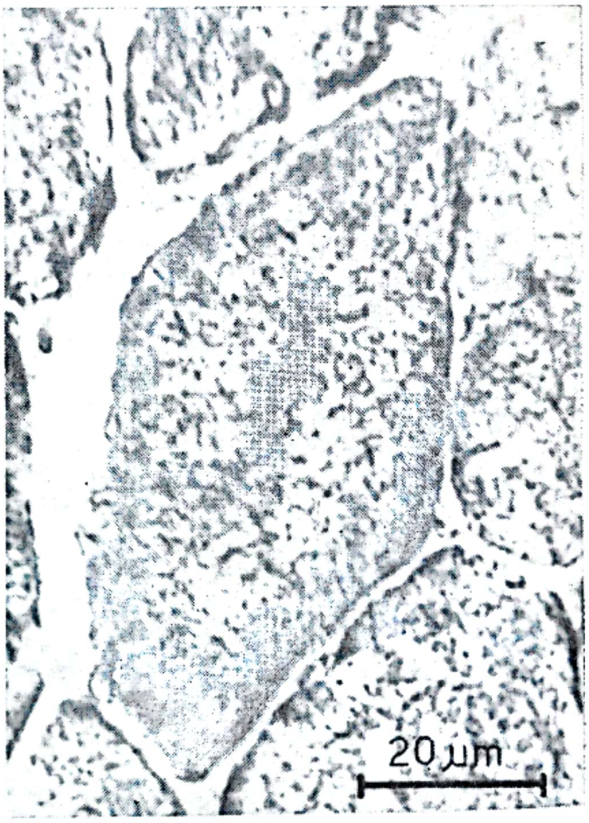


Fig. 2.31. — Agregate tubulare — Polimiozita cronică (NADHTR).

Agregatele tubulare constau în segmente de hiperactivitate oxidativă, areactive pentru ATP-ază. Nu conțin SDH și α-GPDH, observație care a creat o anumită perplexitate (83).

Studii ulterioare de citochimie electronică au demonstrat originea agregatelor tubulare din elementele RS, precizînd că activitatea oxidativă aparține NADH-citocrom c reductazei (85).

Agregatele tubulare au fost observate în PPF (117) și în mușchiul animalelor tratate cu alcaloizi de tipul vincristinei.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunea este limitată la fibrele T_{2B}.

Corpii citoplasmatici au un centru eozinofilic, o formă neregulată și dar au fost observate și în mușchiul normal. S-a descris și o așa-numită „miopatie anulofibrilară", în care abundența lor este extremă (95).

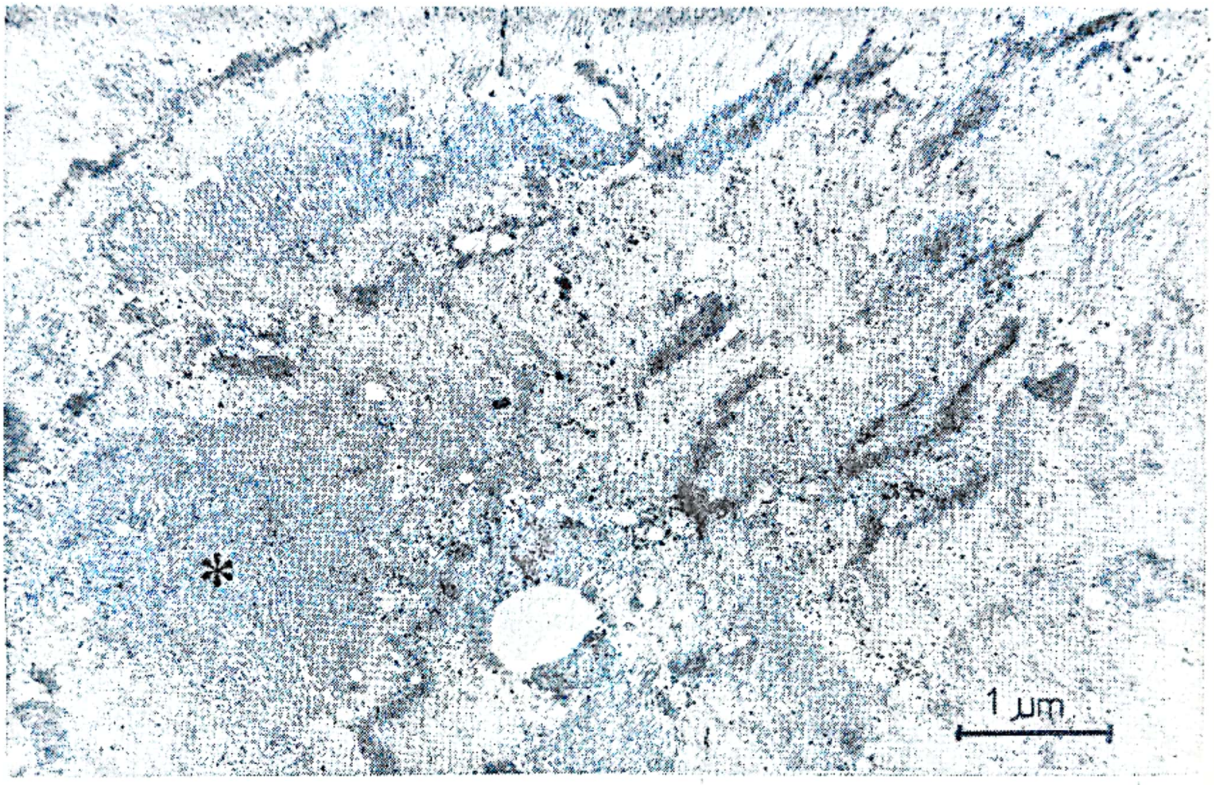


Fig. 2.32. — Corpi citoplasmatici — Polimiozita cronică (ME).

sînt înconjurați de un halou palid. Leziunea este nespecifică și apare mai ales în colagenoze.

Fibrele inelare (ring-uri) și masele sarcoplasmatice. Ring-urile sînt constituite din fibre orientate perpendicular pe axul longitudinal al fibrei, creînd imaginea de inel striat care circumscrie fibra. Inelele sînt frecvent asociate cu mase aparent amorfe, de sarcoplasmă exterioară inelului, conținînd de obicei nuclei. Vizualizarea acestor anomalii se realizează convenabil cu reacția PAS.

Semnificația inelelor este incertă: abundă în distrofia miotonică,

2.2.2.4. Reacția interstițială

Reacția celulară este în general polimorfă și nespecifică: histiocite, limfocite, mai rar polimorfonucleare sau plasmocite și reprezintă modificarea morfologică dominantă în polimiozite, dar uneori este atît de evidentă și în DMP Duchenne încît creează confuzii diagnostice; reacția celulară este minimă în denervare.

Există cîteva modalități mai particulare de reactivitate interstițială celulară:

— infiltratul perivascular vizibil în special în periarterita nodoasă;

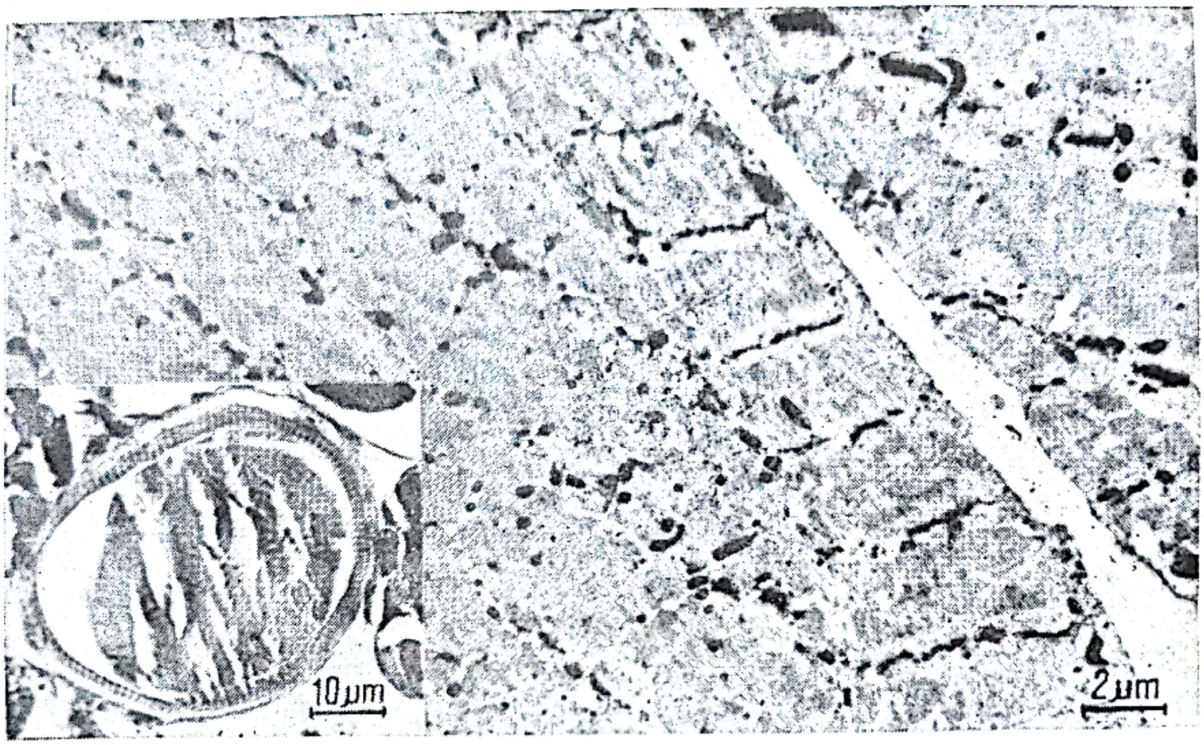


Fig. 2.33 A. — Fibră inelară. Distrofie miotonică Steinert (ME), inset: aspectul optic (hematoxilină fosfotungstică Mallory).

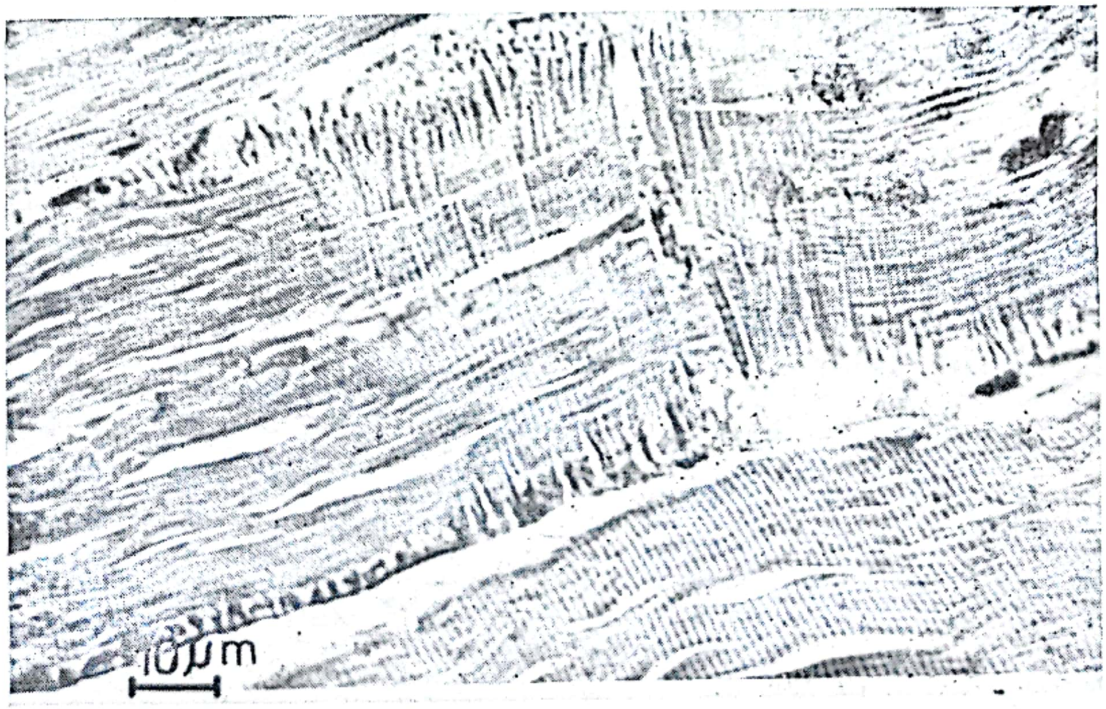


Fig. 2.33 B. — Fibră inelară — secțiune longitudinală — distrofie miotonică Steinert (hematoxilină fosfotungstică Mallory).

Scanned with OKEN Scanner

— leziunile tip Russell 1, 2 și 3 din miastenie;

— organizarea granulomatoasă, uneori cu celule gigante din sarcoidoză;

— fibroza, proliferarea perimisială și endomisială sînt foarte vizibilă în artrogripoză și în polimiozitele cronice. Este considerată secundară în DMP, deși uneori a fost invocată ca factor patogenic primordial (41).

2.2.3. Modificări ultrastructurale ale mușchiului

Microscopia electronică a pus în evidență unele aspecte lezionale invizibile în microscopia optică, aducînd totodată precizări de detaliu asupra altora, deja cunoscute.

2.2.3.1. Sarcolema

Conturul liniar al sarcolemei poate fi modificat de proiecții papilare, între care se observă microvezicule (pinocite). Asemenea modificări au fost semnalate în denervări (254), polimiozite, boala Pompe (130) și glicogenoza McArdle.

Membrana plasmatică, care este mult mai fragilă decît membrana bazală, degenerează în necroze prezentînd soluții de continuitate. Caracterul multinucleat al celulei musculare face ca leziunile membranei bazale să nu fie letale (39).

Membrana bazală, foarte rezistentă, poate apărea detașată de cea plasmatică, uneori îngroșată sau conținînd zone de mare densitate electronică (173). Ea poate fi uneori distrusă de fagocite, iar în denervări poate prezenta rupturi (55, 274).

2.2.3.2. Sistemul T și reticulul sarcoplasmatic

Sistemul sarcotubular este sediul leziunilor vacuolare, observate frecvent în PPF, miopatia clorochinică, cea din lupusul eritematos, în polimiozite și în unele glicogenoze. Ele nu trebuie confundate cu vacuolele autofage, care au un conținut identificabil (77).

Agregatele tubulare se prezintă uneori ca structuri de tip triadă. O altă variantă este formată din tuburi scurte și grupate în pachete (honeycombs) asemănătoare fagurilor de miere. Au fost semnalate în PPF (171), rabdomiom (125), distrofie miotonică Steinert și mai ales în denervări (173); se pare că absența controlului neural reprezintă condiția apariției acestor agregate, deoarece au fost observate și în culturi celulare (91).

O leziune semnalată rareori este dedublarea triadelor, adesea asociată cu necroza miofilamentelor. Aspectul de triadă multiplă a fost surprins în artrogripoză (127) și în „core structurat". Proliferarea sistemului transversal și numeroși corpi zebrați au fost semnalați într-o miopatie tardivă familială (39 a).

2.2.3.3. Mitocondriile

Aglomerările mitocondriale subsarcolemice apar chiar și în fibrele T_1 normale, dar se impun pe primul plan în paraliziile diskaliemice (166, 171).

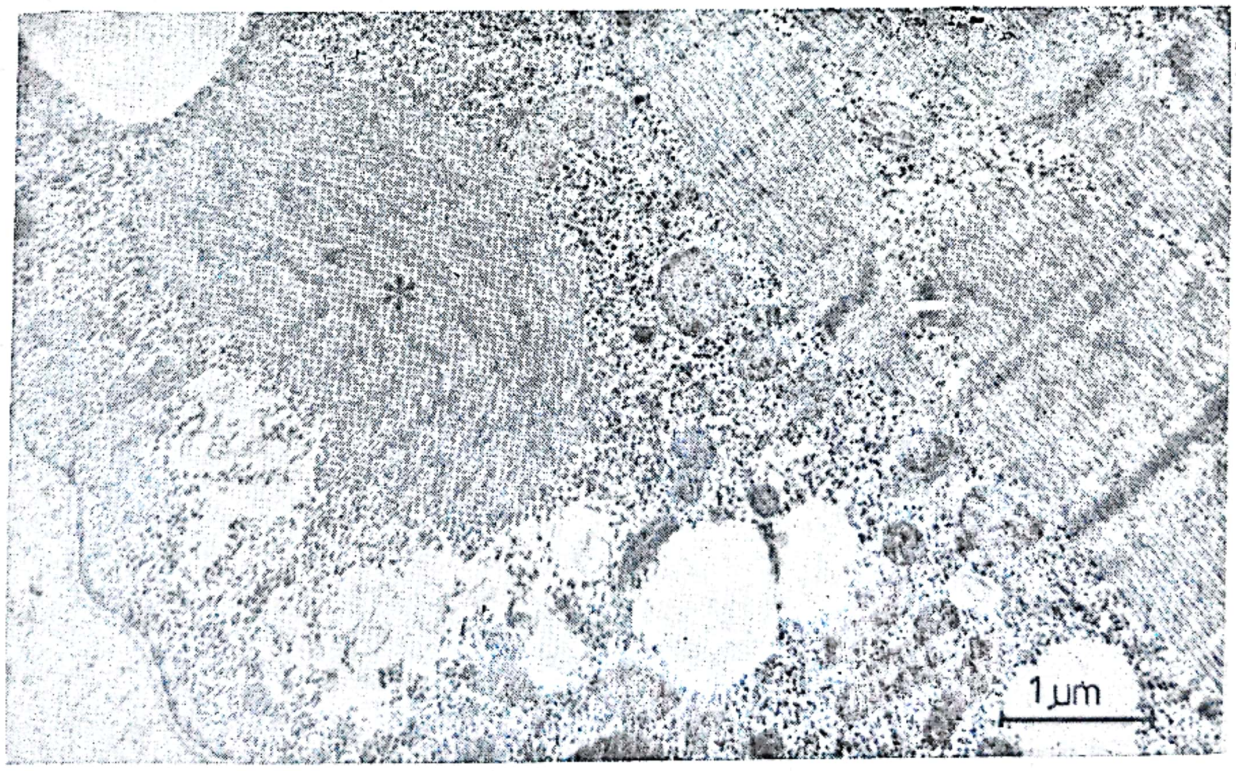
Mitocondriile dismorfice caracterizează miopatiile megaconială și pleioconială.

Incluziile paracristaline din camera exterioară se prezintă de obicei polimorfe: corpi rotunzi, rectangulari sau laminați, electronodensi (48).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 2.34. — Masă citoplasmatică. Distrofie miotonică Steinert (tricromic Masson).

Fig. 2.35. — Masă sarcoplasmatică cu miofibrile grupate în „elipsă". Distrofie miotonică Steinert (ME).



Scanned with OKEN Scanner

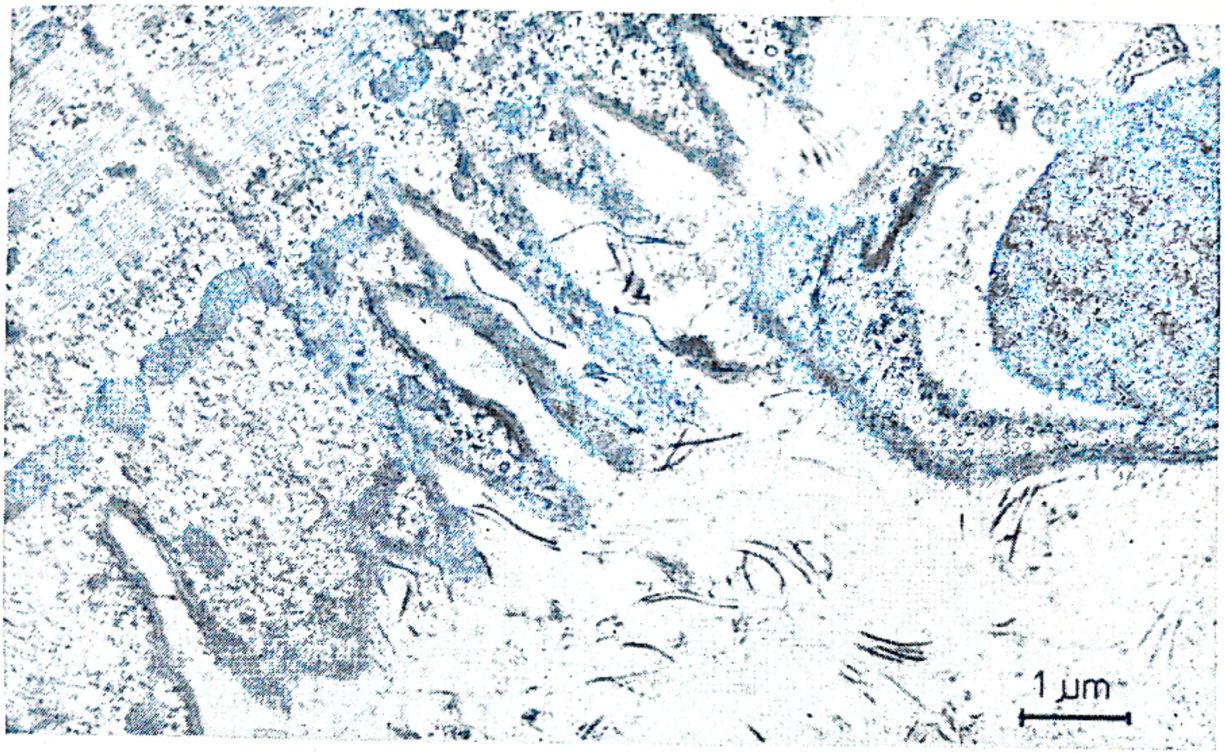


Fig. 2.36. — Proiecții papilare ale membranei plasmatice. Distrofie miotonică Steinert (ME).

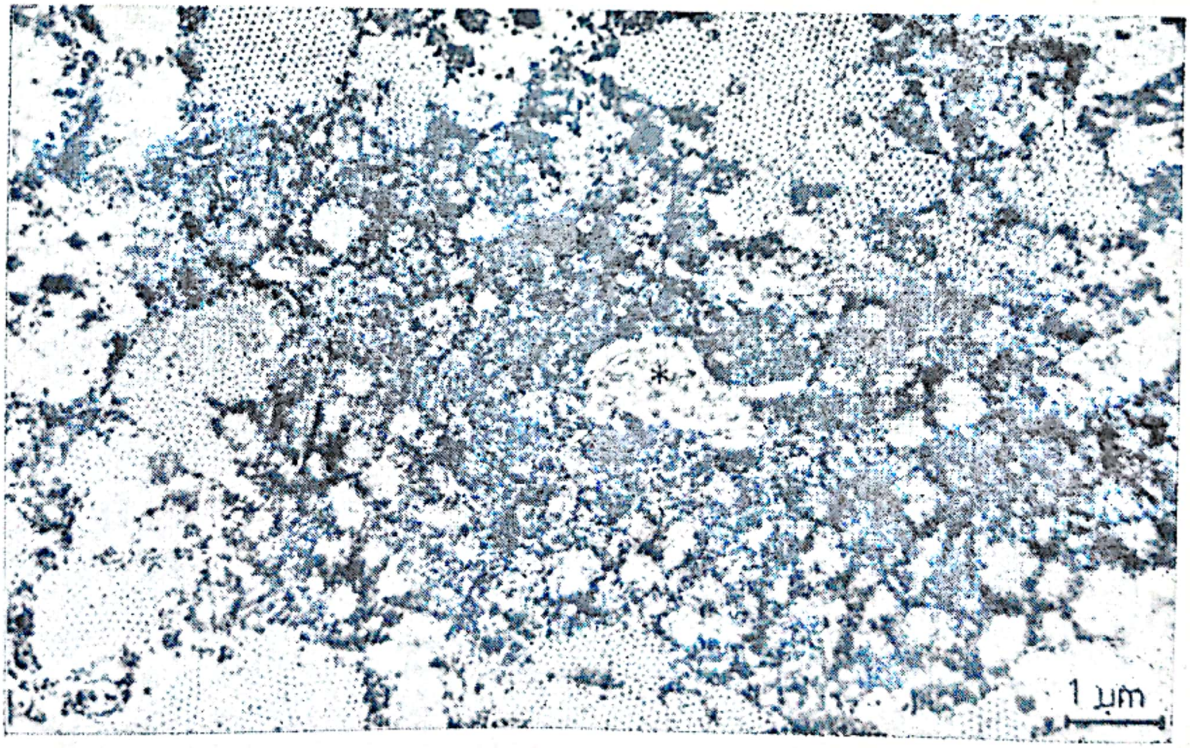


Fig. 2.37. — Structuri tubulate de tip „fagure" *(honey combs)* imerse într-o masivă acumulare de glicogen. Miopatie congenitală regresivă (ME).

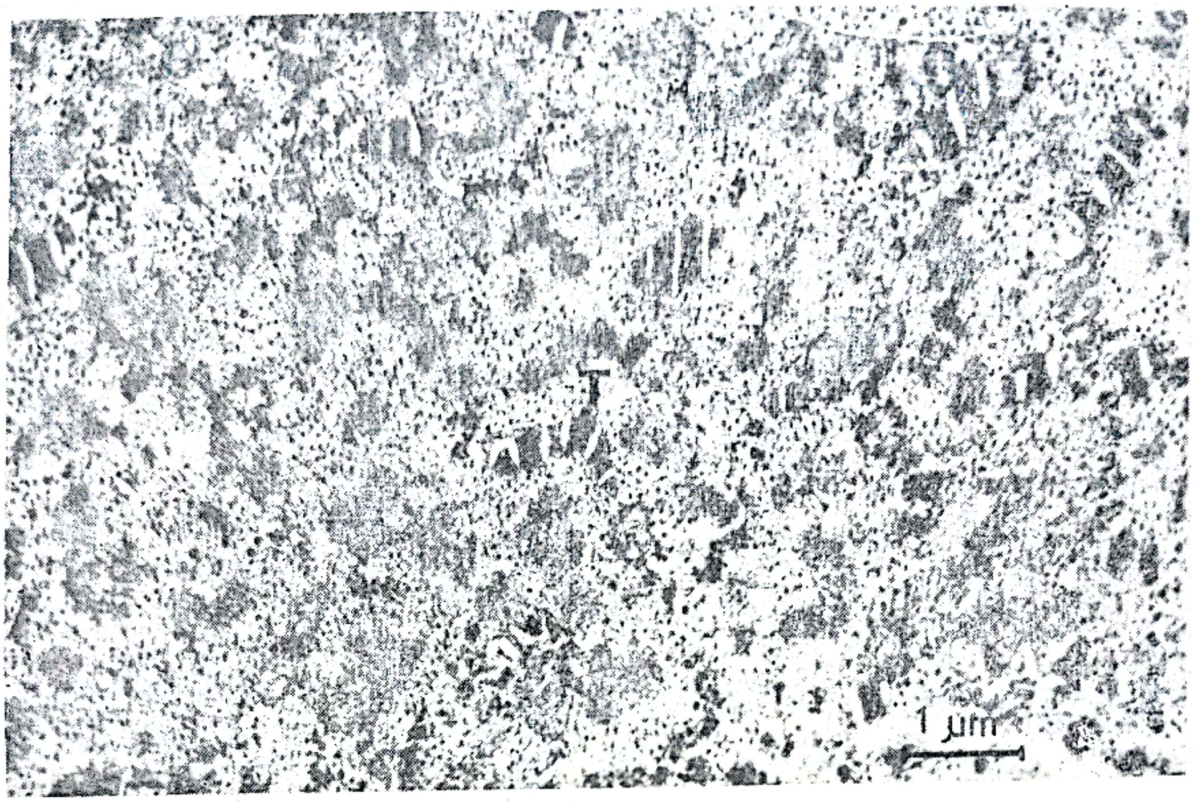


Fig. 2.38. — Dedublarea triadelor. Miopatie congenitală regresivă (ME).

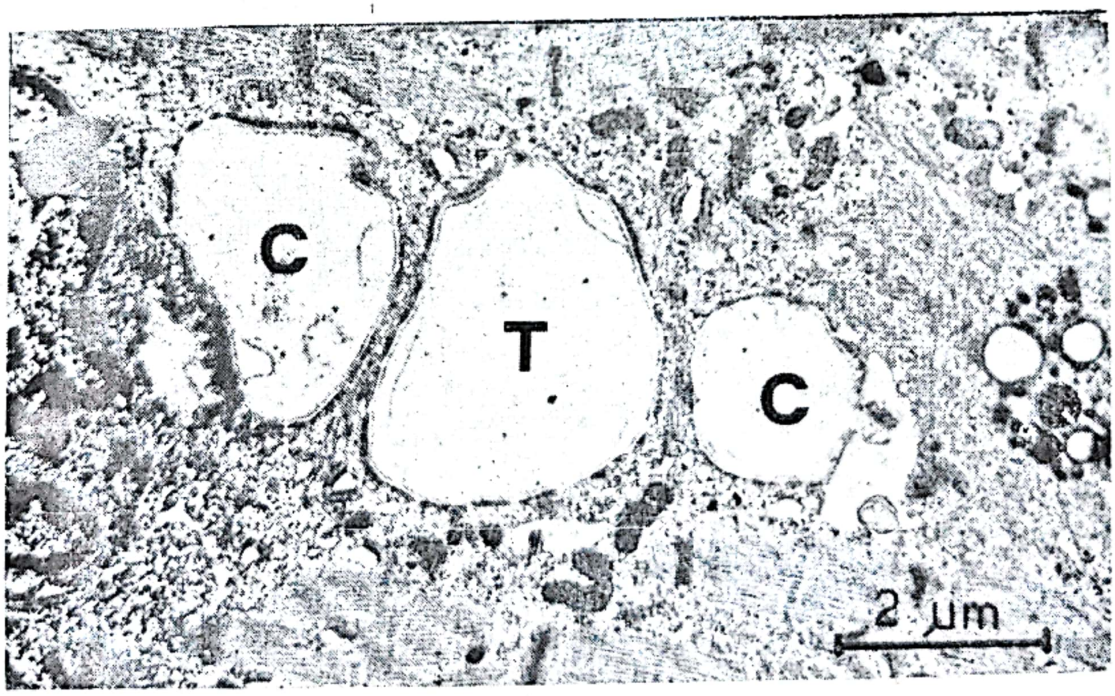


Fig. 2.39. — Dilatare enormă a unei triade. Distrofie miotonică Steinert (ME).
C — cisterna laterală; T — sistem transversal.

Scanned with OKEN Scanner

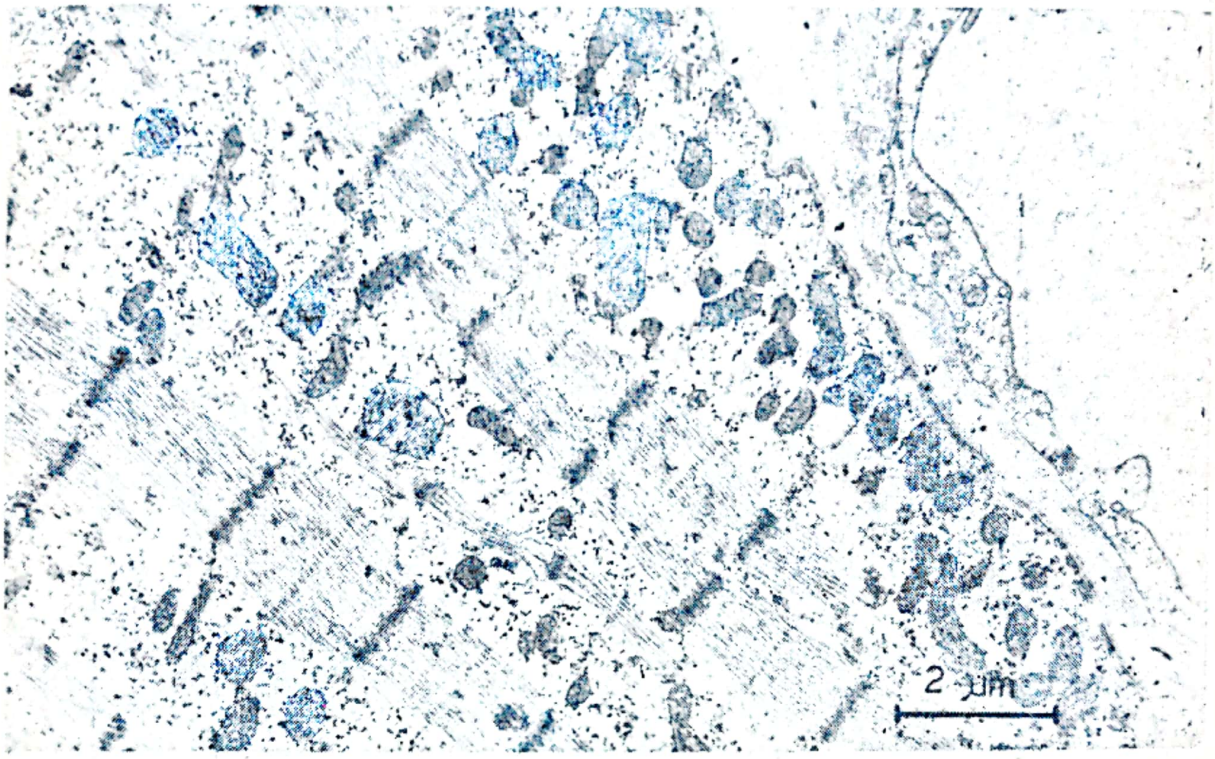


Fig. 2.40. — Aglomerări mitocondriale subsarcolemice. Sindrom scapuloperonier miogen (ME).

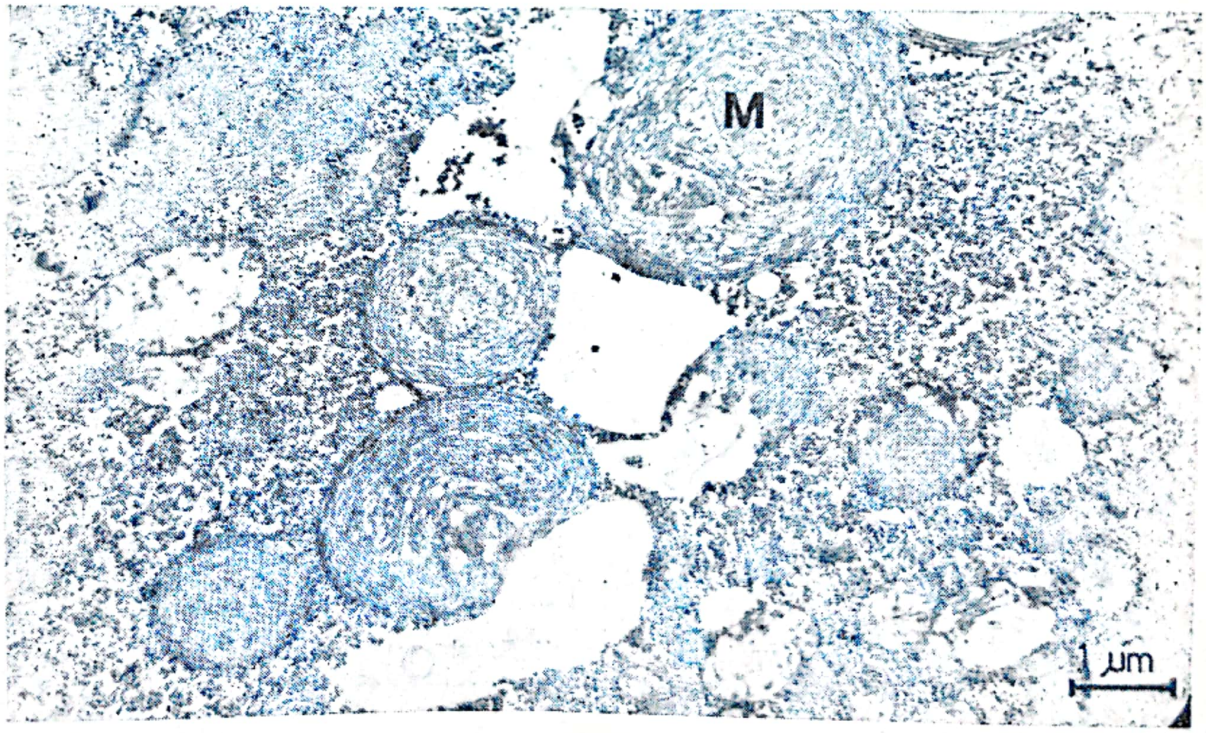


Fig. 2.41. — Mitocondrii prezentînd o structură laminată concentrică — SLA (ME).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 2.42. — Modificări variate ale benzii Z: zig-zaguri, fragmentări, etalări pe fondul unei dezorganizări miofibrilare centrale (ME).

Scanned with OKEN Scanner

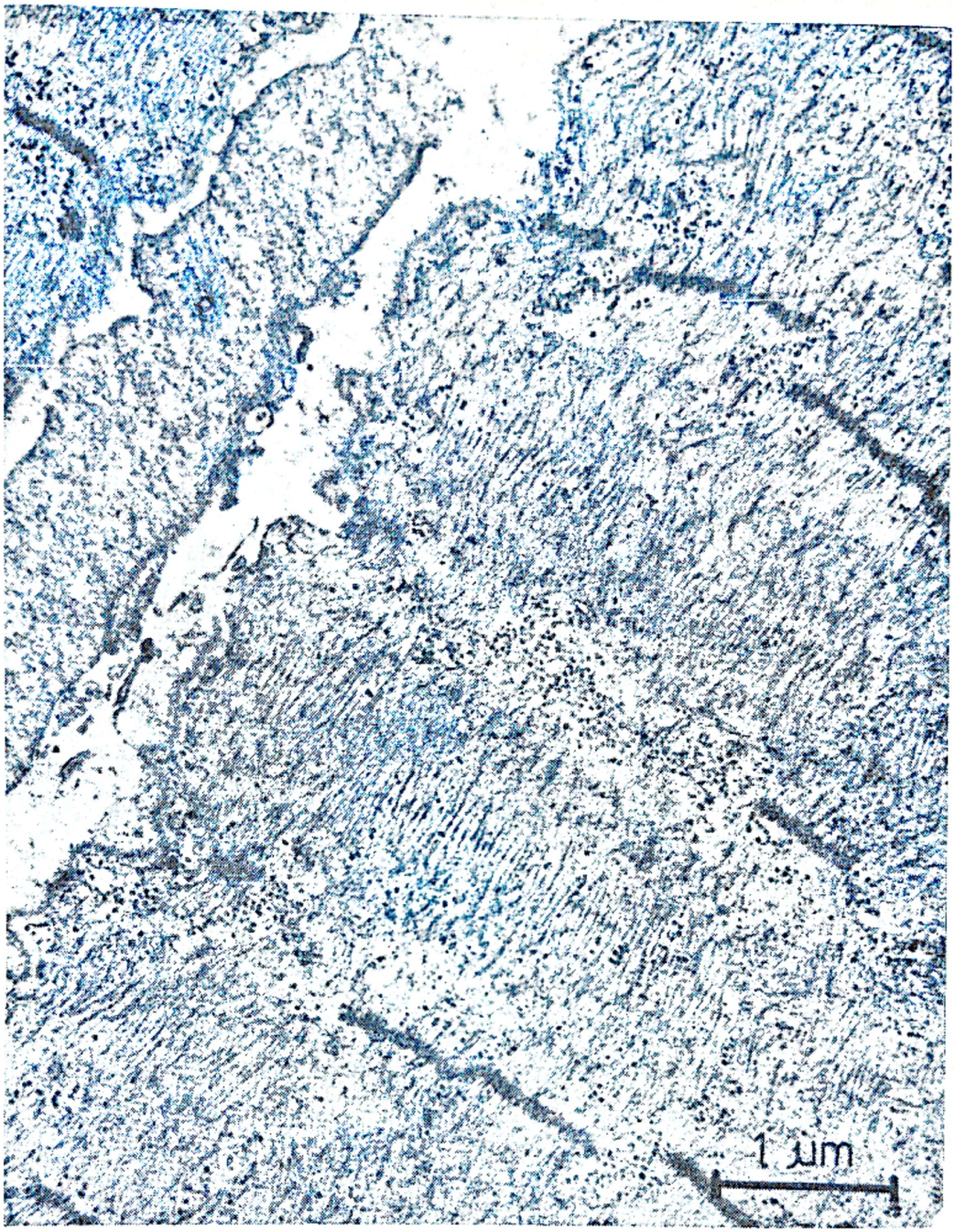


Fig. 2.43. — Dezorganizarea sarcomerului afectînd în special banda Z care apare întreruptă. Amiotrofie spinală Kugelberg-Welander (ME).

În general sînt delimitaţi de patru linii osmeofilice de egală lungime atunci cînd au forme rectangulare; incluziile apar grupate, fiind separate de un spaţiu clar de 70—80 Å (173). Incluziile paracristaline au fost observate în glicogenoze, miopatia megaconială şi în fibrele „ragged-red".

Hipersegmentarea mitocondriilor este expresia morfologică a cuplării deficitare a fosforilării oxidative;

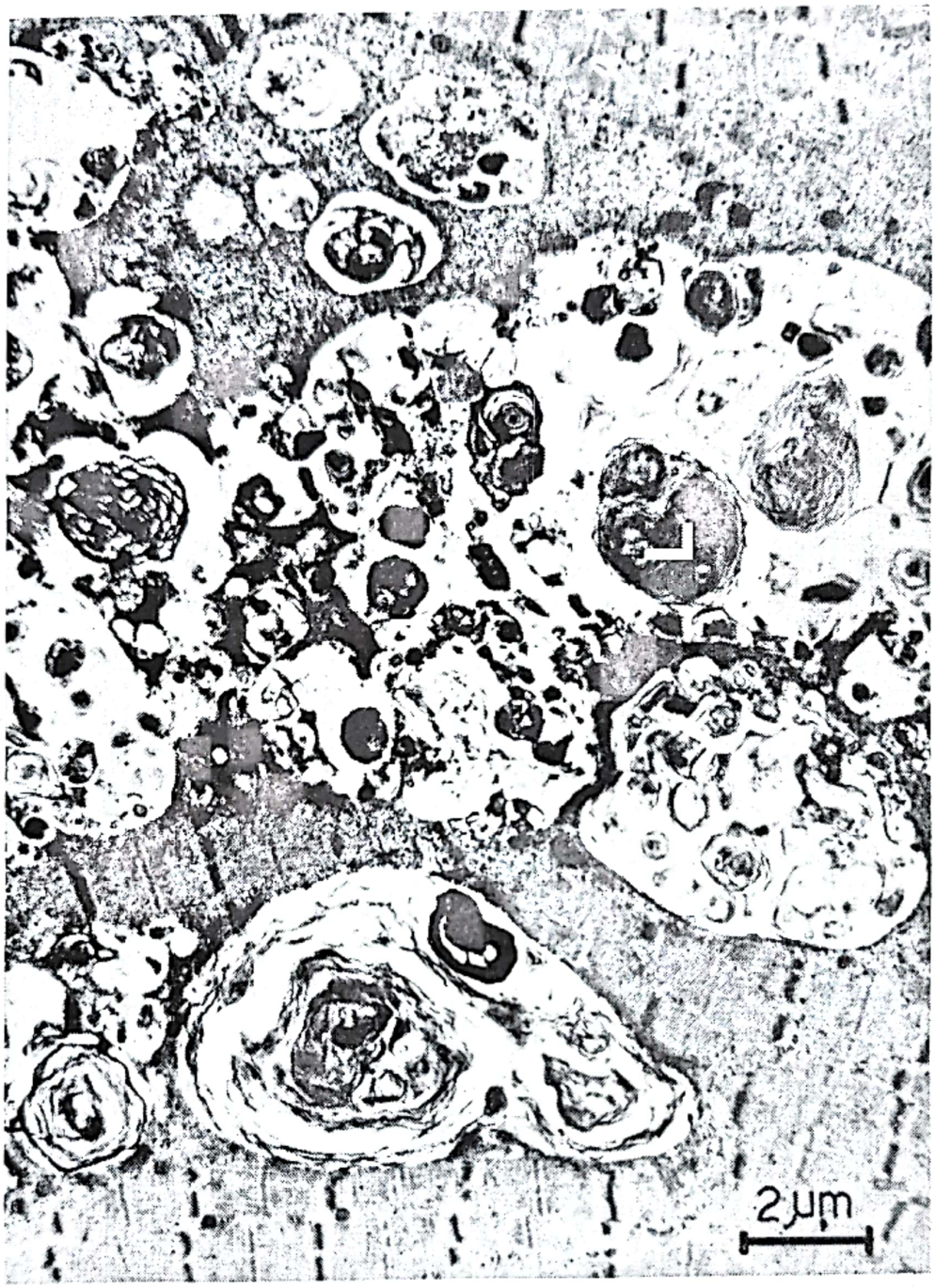


Fig. 2.44. — Vacuole autofage, numeroase figuri mielinice și acumulări de lipofucsină. Amiotrofie peronieră Charcot-Marie-Tooth (ME).

exemplificarea acestei leziuni o prezintă boala mitocondrială autonomă.

Alte tipuri de modificări mitocondriale. S-au observat corpi rectangulari circumscriși de membrane care se continuă cu cele ale cristelor, corpi compuși din material fin granular, osmiofilic. Denervarea (55), colagenozele (273) și unele miopatii mitocondriale nespecifice (97) prezintă printre altele acest tip de leziune mitocondrială nespecifică.

Scanned with OKEN Scanner

În amiotrofia diabetică s-au descris cristale subsarcolemice, care nu derivă aparent din nici o structură subcelulară, nu au membrană, prezentînd o periodicitate trasată de benzi dense de 120 Å, separate de spații clare de 150 Å (275).

2.2.3.4. Miofibrilele

Degenerări miofibrilare centrale au fost semnalate în *central core* și într-un caz de mioliză limitată la fibrele T_2 (231). Zona centrală a fibrei conține fragmente miofibrilare și mitocondrii lezate.

Modificări miofibrilare periferice similare au fost observate sporadic (162, 267).

Fibrele anulare, descrise în microscopia optică, au fost observate și în cea electronică în distrofia miotonică (7, 14), amiotrofia Charcot-Marie-Tooth și miopatia hipotiroidiană (301).

Regenerarea se caracterizează ultrastructural prin gruparea materialului miofibrilar și abundența ribozomilor (225, 226). La om, chiar în cadrul procesului de regenerare, prezența celulelor satelite, deși indiscutabilă, necesită pentru vizualizare, observații foarte atente (178).

2.2.3.5. Lizozomii

Vacuolele autofage sînt considerate ca expresie a activității lizozomale și sînt circumscrise de o membrană unică.

Lizozomii apar în cadrul reacțiilor celulare acute (citozomi), în boala Pompe (77) și în DMP în faza precoce (129, 130).

Stadiul final al activității lizozomale îl reprezintă figurile mielinice, compuse din material dens de origine miofibrilară, lipide, glicogen și material amorf. În figurile mielinice există o activitate fosfatazică acidă (77).

2.2.3.6. Sarcoplasma

Glicogenul se găsește sub formă de particule β măsurînd 150—350 Å. Conținutul glicogenic al mușchiului crește în paraliziile diskaliemice și glicogenoze.

Incluziile lipidice sînt modificări nespecifice în miopatiile mitocondriale, unde abundă în fibrele T_1.

Lipopigmenții (lipofuscina) sînt lipide autooxidate, cenapsate proteic, osmiofile. Reprezintă poate stadiul final de evoluție al acțivității autofagice lizozomale, deoarece conțin fosfatază acidă (112).

Corpii dermatoglifici sînt incluzii subsarcolemice măsurînd 4×7 µm formate dintr-un complex de lamele electronodense, dispuse în forma unor amprente digitale. Fiecare creastă prezintă un contur dințat cu proiecții la 145—160 Å interval (76, 269 a).

Corpii reductori sînt structuri osmiofilice granulare, rotunde sau ovale, cu un diametru de 120—160 Å; în matricea particulelor se găsește glicogen. Sînt aglomerați în jurul nucleului și prezintă o structură care sugerează fie o origine ribozomală, fie una virală. Studiul citochimic a pus în evidență o capacitate reductoare remarcabilă (care a sugerat și denumirea), determinată de prezența grupărilor sulfhidrilice, precum și o cantitate substanțială de ARN (63).

Incluziuni virale au fost semnalate în polimiozita cronică (42) și la vectoarele de DMP Duchenne (132), fiind localizate intranuclear.

Corpii „zebrați" și ariile clare, de semnificație obscură (157 a).

Scanned with OKEN Scanner

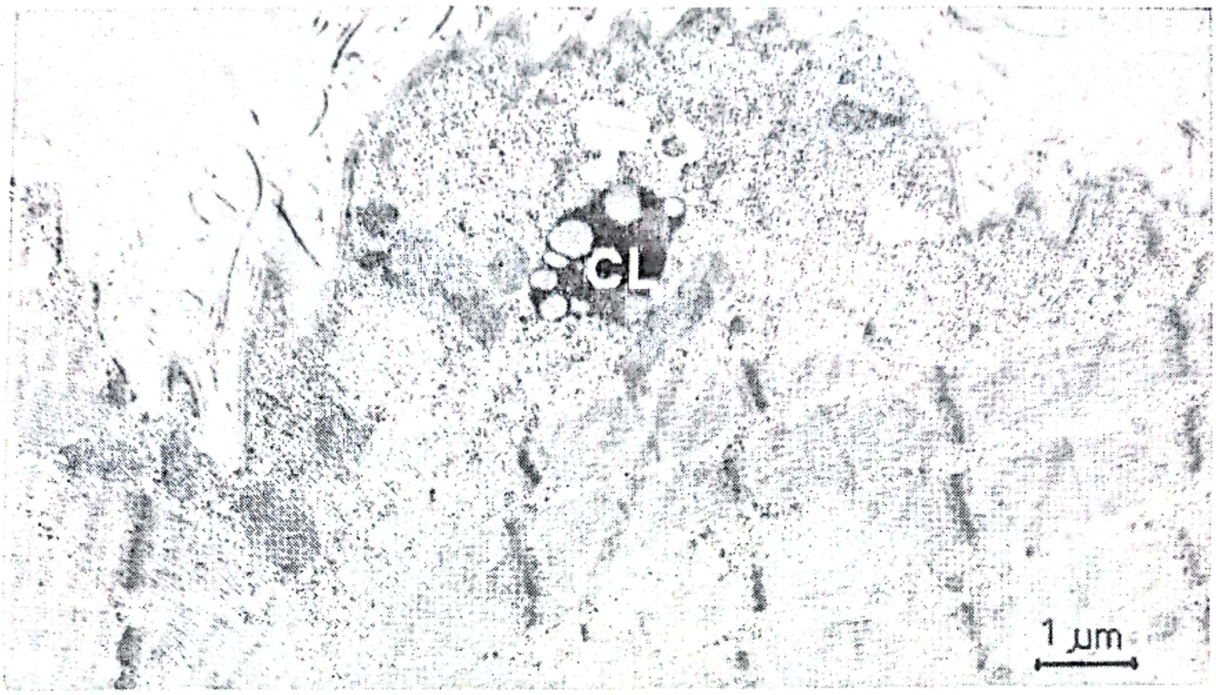


Fig. 2.45. — Arie clară. Zona este lipsită de elemente contractile și populată doar de cîteva mitocondrii, conține un corp lipidic (CL) — DMP Duchenne (ME).

Fig. 2.46. — Corpi „zebrați" (Zebra body) — DMP Duchenne (ME).

Scanned with OKEN Scanner

2.2.4. Modificările mozaicului muscular

2.2.4.1. Modificările calitative
Atrofii de tip

Atrofia T_1

Atrofia selectivă T_1 este rară probabil și din cauza rarității condițiilor patologice în care apare.

Distrofia miotonică Steinert
Artrita reumatoidă
Miopatie centronucleară
Miopatie nemalinică
Disproporția congenitală de tip

Atrofia T_2

Atrofia selectivă T_2 este mult mai comună, caracterizînd toate afecțiunile care implică dezaferentarea mușchiului. Este mai degrabă expresia inutilizării decît a unui factor lezional specific.

Colagenoze
Miastenia
Afecțiuni piramidale
Parkinsonism

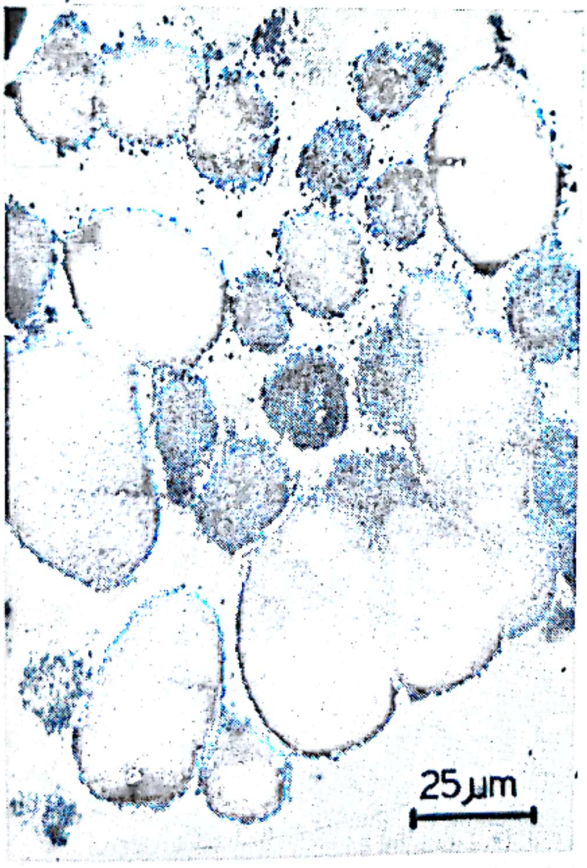


Fig. 2.47. — Atrofie T_1. Distrofie miotonică Steinert infantilă. ATP-aza miofibrilară.

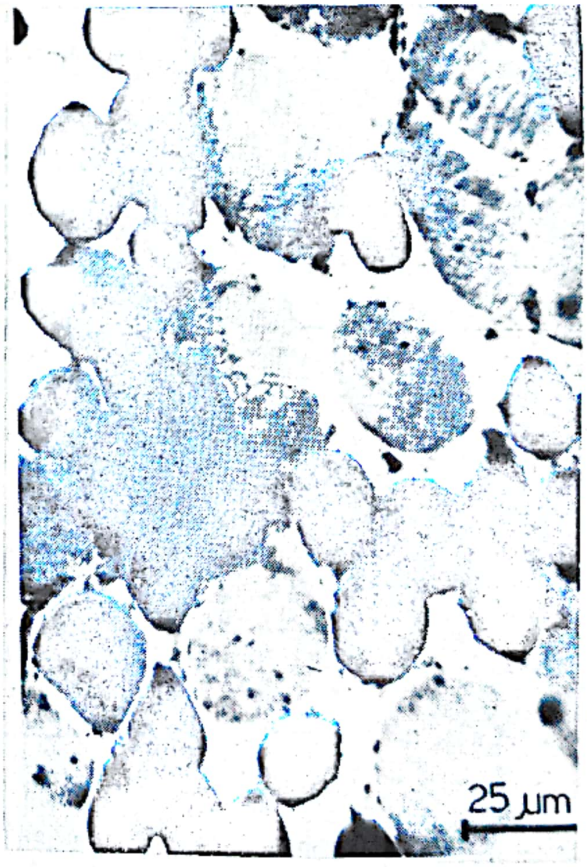


Fig. 2.48. — Atrofie T_2. Miopatie congenitală benignă. ATP-aza miofibrilară.

Tabelul VI

Modificări patologice cantitative în biopsia musculară

	NR. CAZURI	NUCLEII		COMPOZITIA MOZAICULUI MUSCULAR							MODIFICĂRI ARHITECTURALE					REACTIE INTERSTIȚIALĂ		
		CENTRALI	PICNOTICI	HIPERTROFIE	ATROFIE	PREDOMINENȚĂ	DEFICIENȚĂ	ABSENȚĂ	GRUPAJE	DEDIFERENTIERE	TARGET	RINGURI MASE SARCOPLASMATICE	CENTRAL CORE	FIBRE „CARIATE"	FIBRE ANGULARE	CELULARĂ	FIBROZĂ	DEGENERARE REGENERARE
				TIP														
DMP Duchenne	571	++ +		1-2 ++	1-2 +	1-2 +++	2B +++			++		+		+			++	++
DMP centură	208	++ +	+	1-2 ++	1-2 ++	1 ++	2B +++			+				++		+	++	++
DMP facioscapulo-humerală	83	++		2 +++	1-2 +	2 +	1 +			+				++		++	+	+
MIOTONIE Steinert	94	++ ++	++ +	2 +++	1 ++++		2B +++					++ +			+	+ −	+ −	+
MIOTONIE Thomsen	16						2 ++	2B										
DMP oculară	21	++	+ −	2 ++	1 +									++ +	++ ++			
PARALIZII DISKALIEMICE	4													+				V
POLIMIOZITE	35	++ +			1-2* +++	1 +								++		++ ++	++	++ +
AMIOTROFII SPINALE	268	+	++	2A 2B +	2A 2B ++	2A1 ++	2B ++		++ +	++	++			+	++ ++		+ −	
MIASTENIA	59				2 ++										+	++ V		

*perifasciculară

Incidența modificărilor: $0 \rightarrow 100\% = + \rightarrow \begin{matrix} ++ \\ + \\ ++ \end{matrix}$

Intensitatea modificărilor: haşur simplu: discretă; punctat: medie; haşur dublu: accentuată.

2.2.4.2. Modificările cantitative
Anomalii de distribuție

Grupajele de tip reprezintă efectul reinervării colaterale și sînt apariții frecvente în faza recuperativă a PNP (194).

Atrofia perifasciculară este foarte sugestivă pentru polimiozite.

Predominanța de tip este certă atunci cînd peste 55% din fibre sînt T_1 sau peste 80% sînt $T_{2A}+T_{2B}$, fără a fi vorba de grupaje (63, 192, 193, 194).

Predominanța T_1	DMP facioscapulohumerală
	Central core disease
	Miopatii congenitale
Predominanța T_2	Denervări
Deficiența T_{2B}	Denervări
	DMP Duchenne
	DMP de centură
Absența T_{2B}	Miotonia congenita Thomsen

Fig. 2.49. — Fibră „Scufița roșie" — paralizie paroxistică hipokaliemică — allochrom Lillie (×200).

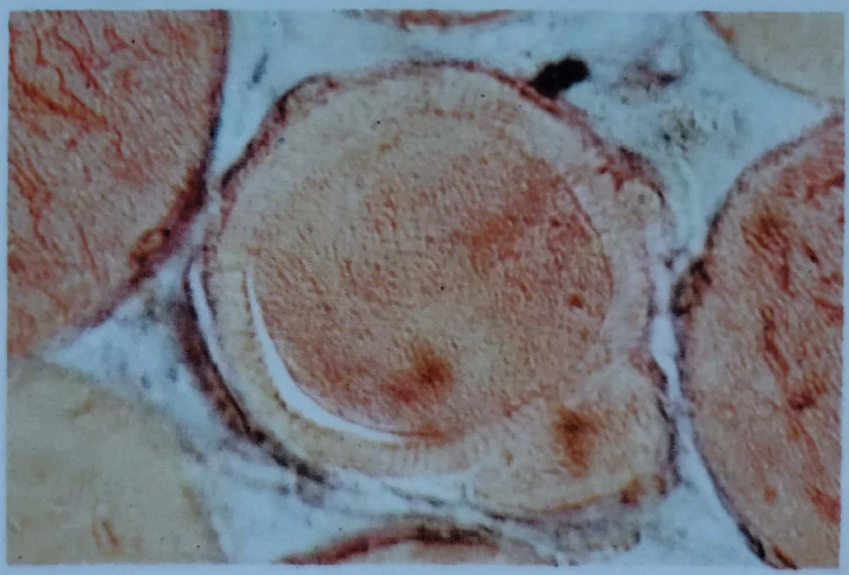


Fig. 2.50. — Fibră anulară — distrofie miotonică Steinert allochrom Lillie (×220).

Scanned with OKEN Scanner

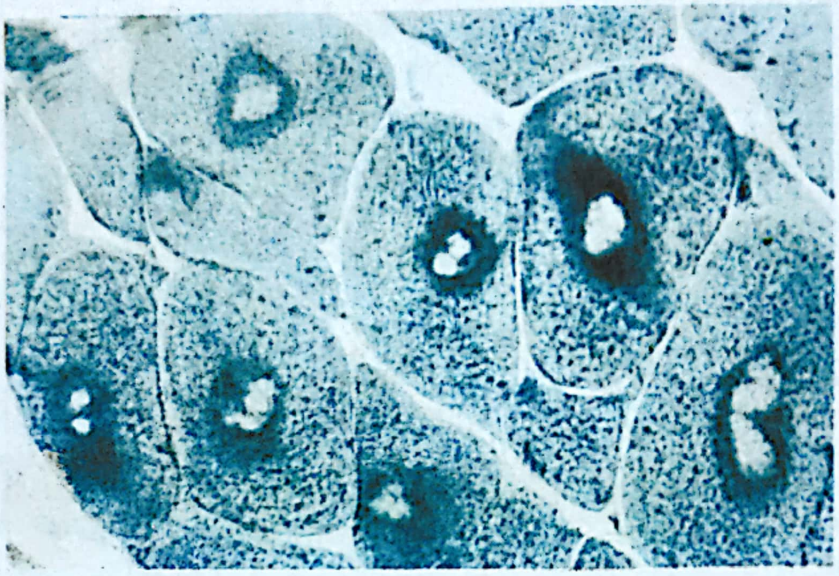


Fig. 2.51. — Fibre *target* — SLA — NADHTR (×160).

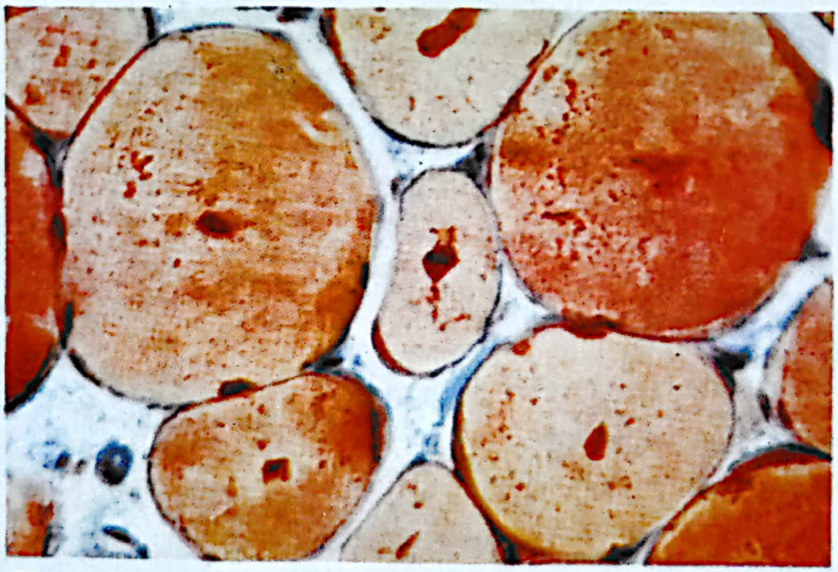


Fig. 2.52. — Miopatie centronucleară — allochrom Lillie (×200).

Scanned with OKEN Scanner

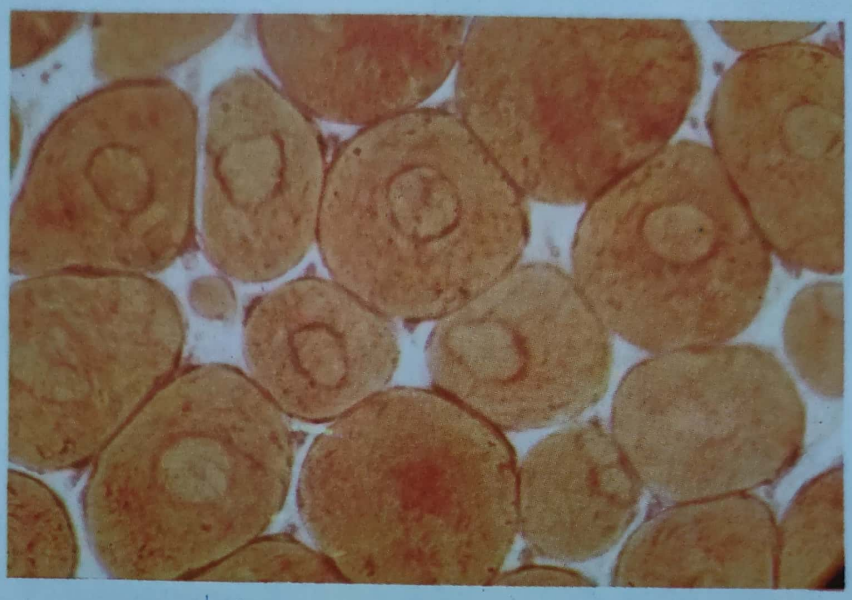


Fig. 2.53. — *Central core disease* — metoda Rinehart-Abul-Haj (×150).

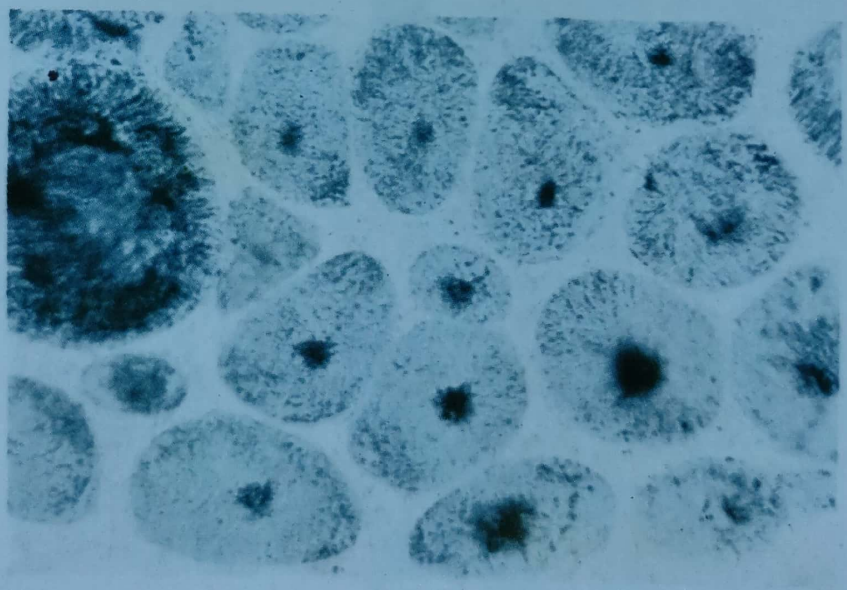
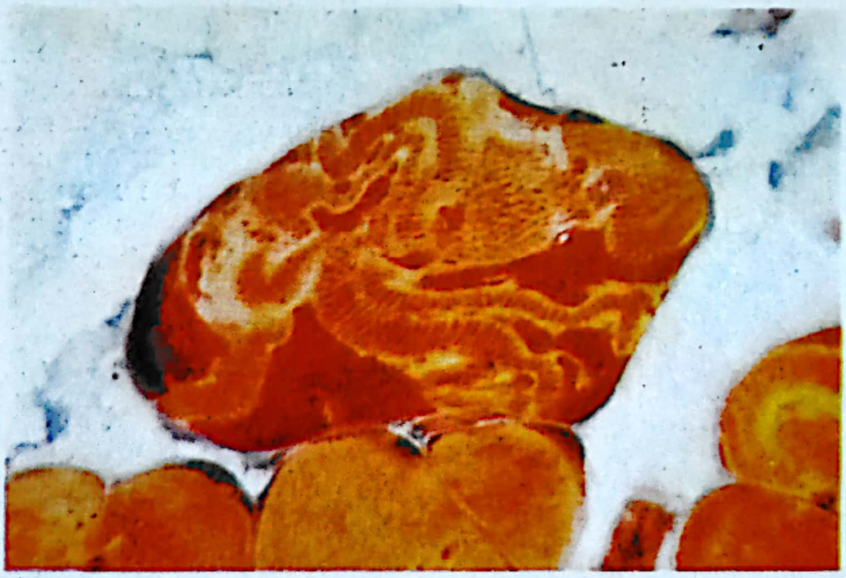


Fig. 2.54. — „Core inversat" — α-GPDH (×200)

Scanned with OKEN Scanner

A



B

Fig. 2.55. A și B — Miopatie cu acumulare de glicosamino (sialo) glicani — allochrom Lillie (×220).

Scanned with OKEN Scanner

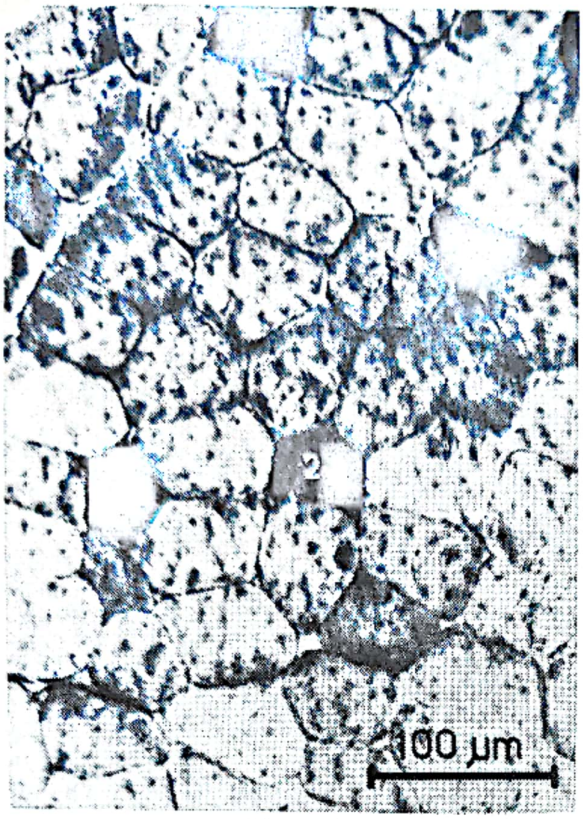


Fig. 2.56.

Fig. 2.56. — Predominanța T_1. Miotonia congenita Thomsen (ATP-aza miofibrilară).

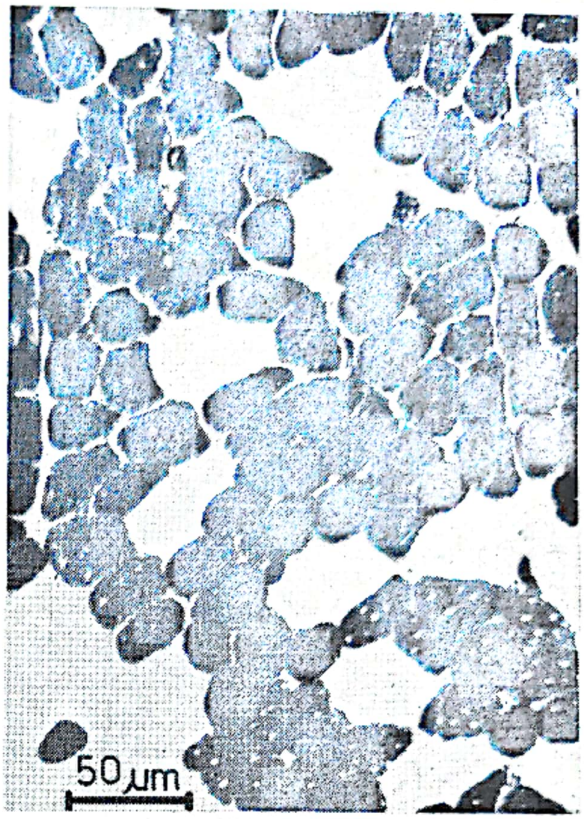


Fig. 2.57.

Fig. 2.57. — Predominanță și grupaje T_2. Miopatie congenitală (?) (ATP-aza miofibrilară).

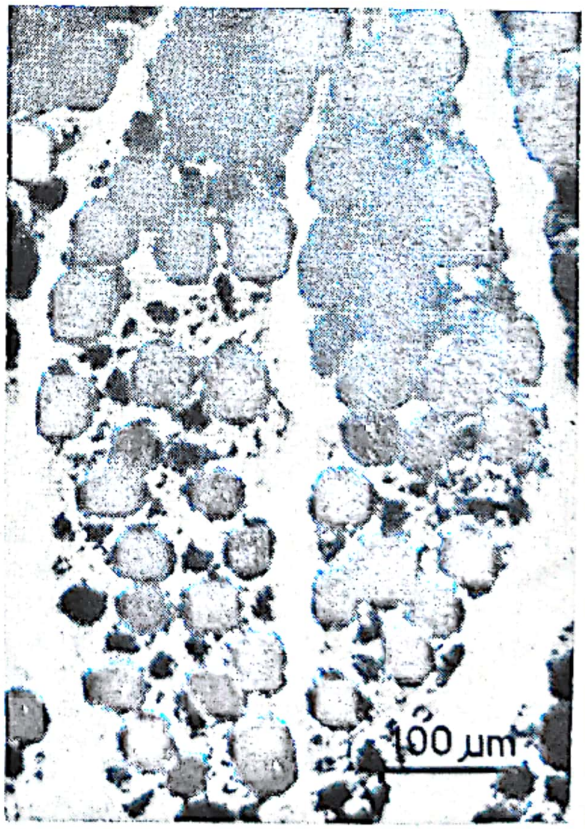


Fig. 2.58. — Predominanță T_2 (ATP-aza miofibrilară). →

2.3. Comportamentul mușchiului patologic în cultura de țesut

Semnificația studiilor *in vitro* pentru patologia musculară este deosebită, ținînd cont de faptul că mușchiul este trofic dependent de inervație; mai mult, în ultimii ani a fost inaugurat un nou capitol de miopatologie — patologia miogenezei (11, 12).

Defectul fundamental al afecțiunilor musculare cu determinism genetic este incontestabil intrinsec muscular.

Studiile asupra comportamentului în cultură a mușchiului uman patologic sînt foarte puține, iar rezultatele lor contradictorii. Poate că explicația constă în caracterul limitat al cercetărilor, atît în ceea ce privește durata culturii, în general foarte scurtă, cît și metodologia, de obicei privată de investigații de ordin biochimic, histoenzimatic și electronooptic (19, 248, 249, 250).

Studiul în cultură al mușchiului provenit de la bolnavi cu DMP a pus în evidență deosebiri minore față de mușchiul normal; dezvoltarea în primele patru săptămîni este normală, dar ulterior apar celule multipolare de formă bizară, care se aseamănă cu fibrele prezentînd hiperplazie nucleară observate *in vivo* (146). S-a semnalat o oarecare întîrziere în apariția primilor miotubi (280). În schimb, profilul histoenzimatic al culturilor de mușchi distrofic nu diferă de profilul mușchiului normal (103). Nici în stadiul de miotub nu apar diferențe între normal și distrofic, ceea ce sugerează faptul că validarea defectului genetic are loc într-un stadiu mai tardiv al miogenezei (184).

Cultivînd timp de 28 de zile explante de mușchi normal și distrofic provenind din aceeași familie, Askanas și colab. (1971) au remarcat următoarele deosebiri: fibrele provenite de la control cresc la întîmplare, în timp ce fibrele distrofice se aliniază paralel; contracțiile spontane observate în ziua a patra sînt mai evidente în culturile de mușchi normal.

Cercetările asupra dezvoltării *in vitro* a materialului provenit de la o afecțiune ilustrativă pentru patologia miogenezei, *central core disease*, au furnizat relații normale (280).

Studii mai vechi efectuate de Geiger și Garvin (1957) sugerau anomalii în dezvoltarea *in vitro* a mușchiului excizat de la bolnavi cu distrofie miotonică. Recent s-a putut demonstra o cantitate anormal de mare de mucopolizaharide acide și o mare densitate în cultură pentru fibroblaștii de aceeași origine (291).

Transplantul mușchiului normal sub capsula renală a șoarecelui distrofic nu a determinat nici o alterare țesutului transplantat, pentru care animalul miopatic s-a dovedit o gazdă tolerantă.

Datele existente sînt încă prea sumare pentru concluzii (254). Este însă evident că studiul sistematic electronooptic (163, 188) va permite poate discriminarea populației de fibre patologice față de cea normală (68), așa cum a reușit să sesizeze din primul moment simbioza inervativă (21). Linia de cercetare trebuie să abandoneze studiile pe țesut provenit din modele experimentale (10) în favoarea explantelor umane (240).

Scanned with OKEN Scanner

2.4. Imunopatologia mușchiului

Interesul pentru imunopatologia mușchiului derivă din descoperirea anticorpilor circulanți antimușchi la 30% din bolnavii cu miastenie (284, 285). Studiile ulterioare au demonstrat și o imunitate încrucișată față de timom și de țesutul splenic provenind de la miastenici (299). Acești anticorpi sînt specifici antimușchi striat (211) și există probabil două tipuri distincte (16) dintre care unul, cu o specificitate mai redusă, se fixează și pe mușchiul cardiac.

Nastuk și colab. (1966) au constatat că există o relație între activitatea complementului seric și titrul anticorpilor antimusculari; posttimectomie se înregistrează variații considerabile ale complementului seric, care se normalizează treptat.

Proteina antigenică pare să fie miozina, deoarece anticorpii se fixează la nivelul benzii A (236); aceiași anticorpi se fixează și pe citoplasma celulelor mioide din timus (305). Anticorpii fac parte din fracțiunea IgG, străbat bariera fetoplacentară, fixîndu-se pe materialul contractil, cu consecințe evidente asupra mecanismului de contracție (209).

Testul de consum antiglobulinic este intens pozitiv la miastenici (2, 154).

Imunitatea încrucișată cu celulele mioide (211, 285, 296) este generală la purtătorii de timom (210), fără a fi corelată cu factorul antinuclear. Fenomenul se înscrie în aria mai largă a patologiei autoimune (151).

Se admite că timusul nu are o competență imunologică limitată numai la producerea anticorpilor circulanți, ci în paralel, generează imunocite din limfocitele mici, elemente purtătoare permanente ale imunității celulare. Relațiile timus-miastenie — care vor fi detaliate la capitolul respectiv — sînt pline de situații paradoxale. Spre exemplu timomul cu toate atributele sale imunitare, poate precede cu ani defectul sinaptic (152, 306). Există cazuri de timom care nu prezintă niciodată fenomene miastenice, deși contextul imunologic este inechivoc (183, 286).

O problemă deosebit de dificilă este aceea de a aprecia proporția reprezentată de mecanismele umorale în raport cu cele celulare, în determinismul blocului sinaptic (5, 196). Există un anumit paralelism între proporția cazurilor imunologic anormale, dar nu și între intensitatea conflictului imunitar și gravitatea evoluției (196, 307). În același context, ceea ce intrigă sînt fluctuațiile defectului sinaptic și în special remisiunile bolii (153).

Cercetările tind să acrediteze posibilitatea unei tulburări fundamentale de imunotoleranță, fapt care conferă imunității umorale atribute de imunitate celulară. Această intoleranță este poate antrenată și desigur întreținută de modificările structurale ale globulinelor la bolnavii miastenici. Fracțiunea Fab obținută prin digestie triptică a globulinei miastenice se fixează frecvent pe țesutul muscular, fenomen care nu are loc niciodată în condiții normale (1).

Asupra imunității de tip retardat în miastenie rezultatele sînt contradictorii (5, 153, 253, 296 a, 298, 305).

Scanned with OKEN Scanner

Reactivitatea în cultură a limfocitelor subiecților miastenici este normală (128).

Celulele cu potențial imunitar sînt circulante sau staționare în organele limfoide. Limfocitele constituie două populații: limfocite cu viață scurtă (2—3 zile), produse de către timus și limfocite cu viață lungă (peste 100 de zile); ultimele provin din transformarea primelor, în contact cu un antigen celular, transformare acompaniată de o multiplicare, care are loc în organele limfoide cu excepția timusului. Această transformare este frenată de prezența elementelor reticulo-endoteliale, capabile de a capta substanțe antigenice în mod reversibil. Această simbioză limfo-reticulo-endotelială controlează nivelul reacțiilor imunitare.

Limfocitele cu viață lungă marcate antigenic pot transmite imunitatea celulară de la un animal la altul. Un nou contact antigenic activează limfocitele, ceea ce echivalează cu o nouă multiplicare celulară. O modificare antigenică în centrii germinativi poate constitui pretextul pentru producerea anticorpilor (297).

Timusul nu reprezintă niciodată sediul fenomenelor de activare, deoarece limfocitele timice sînt izolate de elementele reticulo-endoteliale și deci de contacte antigenice, ceea ce echivalează cu o autotoleranță. În timusul miastenic însă unii termeni ai ecuației care definește teoria clonei interzise se modifică.

Histocompatibilitatea este determinată de reacția limfocitară încrucișată, la rîndul ei condiționată genic (8). Determinările de histocompatibilitate cu antigen AL-A_8 au indicat o reactivitate vizibilă la miastenicii tineri, absentă la cei în vîrstă. Este aceasta o dovadă a rolului potențial al unui factor genic în răspunsul imunologic aberant din această boală?

Activitatea limfotoxică a serului miastenicilor sugerează că aceasta este atributul unui factor dependent de complement, cu acțiune directă asupra membranei limfocitare. O dependență similară a fost observată cu ocazia „transplantării anticorpilor"; dar în contrast cu limfotoxicitatea anticorpilor transplantați, factorul miastenic nu acționează numai asupra limfocitelor alogene, ci și a celor autologe. Nu s-a putut stabili o corelație între anticorpii antimusculari și factorul seric limfotoxic.

Limfotoxinele ar putea fi produse ca răspuns la limfoproliferare (290); dacă acest mecanism este cel corect, ar trebui să se constate mai frecvent prezența lor și la indivizi normali, ceea ce nu se întîmplă.

2.5. Biochimia patologică a mușchiului

Informațiile disponibile asupra biochimiei bolilor neuromusculare umane sînt handicapate insurmontabil pînă în prezent; sînt specifice, fapt pentru care contribuția biochimiei la înțelegerea substratului metabolic al acestor afecțiuni este disproporționată cu eforturile făcute.

Rezultatele obținute pe material experimental, oricît ar fi de interesante, obligă la prudență atunci cînd se încearcă extrapolarea lor în patologia umană.

Scanned with OKEN Scanner

Investigarea biochimică a mușchiului este îngreunată și de dificultăți tehnice. Impurificarea omogenatelor musculare cu metaboliți și molecule de structură provenind din conjunctivul care infiltrează masiv mușchiul patologic este o cauză de eroare; dacă efectele acestei contaminări sînt parțial evitabile prin raportarea rezultatelor la proteina necolagenică, calitativ este dificil de diferențiat dacă mușchiul sau conjunctivul sînt originea unei anumite modificări. Una dintre structurile celulare din ce în ce mai des incriminate — sarcolema — nu poate fi încă izolată în stare de puritate și în cantități suficiente.

Strategia de cercetare s-a orientat spre trei direcții: studiul enzimelor, al proteinelor de structură și al proceselor integrate (38).

Descoperirea deperdiției enzimatice a impus imediat studiul biocatalitic al mușchiului. Investigații extensive (59, 125) au confirmat o diminuare, uneori importantă, a activității unor enzime glicolitice, cu excepția fructozo-1,6-difosfatazei, enzimă de control a glicolizei (147). Aceste scăderi nu înseamnă încă și o reducere a randamentului glicolitic, ținînd cont de dotarea enzimatică bogată a celulei musculare.

Mai interesante sînt modificările de ordin calitativ: diminuarea proporției LDH_5 (7) și modificări ale izoenzimogramei CPK (247) au sugerat unora (113) analogia cu mușchiul embrionar.

Na, K-ATP-aza din membrana eritrocitelor pacienților cu DMP Duchenne se comportă anormal în raport cu ouabaina, care manifestă un paradoxal efect activator; adenilciclaza, o altă enzimă de membrană, este mult mai slab activată de epinefrină și fluoruri în DMP decît în mod normal (179).

Intensificarea activității proteolitice, în special a catepsinelor acide, a fost semnalată (219), dar semnificația ei rămîne obscură. Se pare că procesele de proteosinteză nu sînt afectate cantitativ, ci calitativ. Astfel, încorporarea ^{3}H-(G) L-leucinei este mai intensă în citoplasmă decît în miofibrilele mușchiului distrofic și denervat (189, 191, 203), sinteza fiind orientată preponderent spre formarea de colagen (131).

Proteinele de structură, actina, miozina, tropomiozina sînt normale (100, 259).

Unele procese complexe ca fosforilarea proteinelor de membrană (247) și Ca-*uptake* microzomal (221, 227, 257) par deficitare.

Bibliografie

1. AARLI J. A. — *Clin. exp. Immunol.*, 1970, 7, 23—30.
2. AARLI J. A. — *Clin exp. Immunol.*, 1972, 10, 453—460.
3. ADAMS R. D. — În: Modern Neurology (S. Locke, editor), Ed. Little Brown Co. Inc., Boston, 1969, p. 225—239.
4. ADELMAN J. W. Jr. (editor) — Biophysics and Physiology of Excitable membranes, Ed. Van Nostrand Reinhold Co., New York, 1971.
5. ADNER M. M., SHERMAN J. D., ISE C., SCHWAB R. S., DAMESHEK — *New Engl. J. Med.*, 1964, 271, 1 327—1 333.

5 a. ADRIAN R. H., CHANDLER W. K., HODKIN A. L. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1970, 208, 607—644.

6. ALBUQUERQUE E. X., THESLEFF S. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1967, 190, 123—138.
7. ALEU F. P., AFIFI K. — *Amer. J. Path.*, 1964, 45, 221—231.

7a. ANDREWS J. M., JOHNSON R. T., BRAZIER M. A. B. — Amyotrofic lateral sclerosis, Academic Press, London, 1976.
8. ARNASON B. G. W. — În: The nervous system, vol. II (B. D. Tower editor), Ed. Raven Press, New York, 1975, p. 61—65.
9. ASHWORTH B., GRIMBY L., KUGELBERG E. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1967, 30, 91—98.
10. ASKANAS V., SHAFIQ S. A., MILHORAT A. T. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1971, 24, 259—265.
11. ASKANAS V., ENGEL W. K. — *Neurology (Minneap.)*, 1975, 25, 58—67.
12. ASKANAS V., ENGEL W. K. — *Neurology (Minneap.)*, 1975, 25, 379—387.
13. BARANY M. — *J. gen. Physiol.*, 1967, 50, 197—218.
14. BETHLEM J., VAN WIJNGAARDEN G. K. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1963, 26, 326—332.
15. BETHLEM J., VAN VIJNGAARDEN G. K., DE JONG J. — *J. neurol. Sci.*, 1973, 18, 351—358.
16. BEUTNER E. H., WITEBSKY I., EICKEN D., ADLER R. H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1962, 182, 46—58.
17. BIGLAND B., LIPPOLD O. C. J. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1954, 125, 322—335.
18. BINDER M. D., ROSENBERG J. R., McWILLIAMS P. N., MOORE G. P. — *Brain*, 1974, 72, 300—304.
19. BISHOP A., GALLUP B., SKEATE Y., DUBOWITZ V. — *J. neurol. Sci.*, 1971, 13, 333—350.
20. BONSETT A. CH., ABREU B. E. — *Neurology (Minneap.)*, 1963, 13, 327—330.
21. BORENSTEIN M. B., IWANAMI H., LEHRER G. M., BREITBART L. — *Z. Zellforsch*, 1968, 92, 197—206.
22. BORENSTEIN S., DESMEDT J. E. — În: New Development in electromyography and clinical neurophysiology, vol. I, (J. E. Desmedt, editor), Ed. S. Karger, Basel, 1973, 130—140.
23. BOWDEN-ESSIEN F. — *Develop. Biol.*, 1972, 27, 351—364.
24. BROOKE M. H., KAISER K. K. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1970, 23, 369—379.
25. BROOKE M. H., WILLIAMSON E., KAISER K. K. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1971, 25, 360—366.
26. BROOKS J. E. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1969, 20, 13—18.
27. BROWN H. D., CHATTPADHYAY S. K., PATEL A. B. — *Science*, 1967, 157, 1 577—1 578.
28. BRYANT S. H. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1969, 204, 539—550.
29. BRYANT S. H., MORALES-AGUILERA A. — *J. Physiol.*, 1971, 219, 367—378.
30. BUCHTHAL F., ROSENFALCK P., ERMINIO P. — *Neurology (Minneap.)*, 1960, 10, 398—408.
31. BUCHTHAL F., ROSENFALCK P — În: Muscular dystrophy in man and animals (G. H. Bourne & N. Golarz, editori), Ed. S. Karger, Basel, 1963, p. 194—263.
32 BUCHTHAL F., ROSENFALCK P. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1966, 20, 321—336.
33. BUCHTHAL F. — *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1966, 42, 521—550.
34. BUCHTHAL F., SCHMALBRUCH — H. În: Muscle diseases (J. N. Walton, N. Canal and G. Scarlato, Eds.), *Excerpta Med. (Amst)*, 1970, p. 131—137.
35. BUCHTHAL F., SCHMALBRUCH H. — *Acta physiol. Scand., 1970, 79,* 435—452.
36. BUCHTHAL F., OLSEN P. Z. — *Brain*, 1970, 93, 15—30.
37. BUCHTHAL F., ROSENFALCK P. — În: New developements in E.M.G. and clinical neurophysiology, vol. I (J. E. Desmedt, editor), Ed. S. Karger, Basel, 1973, 71—85.
38. BÜSING C. M., HEYCK H., LAUDAHN G. — *Klin. Wschr.*, 1969, 47, 1 099—1 103.
39. CARLSON B. M. — *Amer. J. Anat.*, 1973, 137, 119—150.
39. a. CARRIER H., TOMMASI M., KOOP N., BOISSON D. — *J. neurol. Sci.*, 1976, 27, 499—512.
40. CARUSO G., BUCHTHAL F. — *Brain*, 1965, 88, 29—50.
41. CAZZATO G. — *Europ. Neurol.*, 1968, 1, 158—179.
42. CHOU S. M. — *Arch. Path.*, 1968, 86, 649—658.
43. CLAMANN H. P. — *Neurology (Minneap.)*, 1970, 20, 254—260.
44. CLOSE R. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1967, 193, 45—55.
45. COOPER C. C., CASSENS R. G., KASTENSCHMIDT L. L., BRISKEY E. J. — *Develop Biol.*, 1970, 23, 169—184.

Scanned with OKEN Scanner

46. CONRAD B., SINDERMANN F., PROCHAZKA V. J. — *J. Brit. Med. Ass.*, 1972, 35, 834—840.
47. CREUTZFELDT O. D., ABBOTT B. C., FOWLER W. M., PEARSON C. M. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1953, 15, 508—519.
48. D'AGOSTINO A. N., ZITER F. A., RALLISON M. L., BRAY P. F. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1968, 18, 388—401.
49. DAHLBACK O., ELMQVIST D., JOHNS T. R., RADNER S., THESLEFF S. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1961, 156, 336—343.
50. DAS GUPTA A., SIMPSON S. A. — *Electromyography*, 1962, 2, 117—128.
51. DAWSON D. M., ROMANUL F. C. A. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1964, 11, 369—378.
52. DE LUCA C. J. — *Biol. Cybernetics*, 1975, 19, 159—167.
53. DELWAIDE P. J., LEMAIRE R., REZNIK M. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1968, 25, 414—419.
54. DENNY-BROWN D., PENNYBACKER J. B. — *Brain*, 1938, 61, 311—334.
55. DE RECONDO J., FARDEAU M., LAPRESLE J. — *Rev. Neurol.*, 1966, 114, 169—192.
56. DESMEDT J. E., BORENSTEIN S. — *Nature (Lond.)*, 1973, 246, 500—501.
57. DESMEDT J. E., BORENSTEIN S. — *Nature (Lond.)*, 1975, 158, 531—534.
58. DRACHMAN D. B., MURPHY S. R., NIGAN M. P., HILL J. R. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1967, 16, 14—24.
59. DREYFUS J. C., SCHAPIRA G. — Biochemistry of hereditary myopathies, Ch. C. Thomas Publ. Springfield, 1962.
60. DUBOWITZ V. — *Nature (Lond.)*, 1966 211, 884—885.
61. DUBOWITZ V. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1967, 30, 99—110.
62. DUBOWITZ V. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1967, 193, 481—496.
63. DUBOWITZ V., BROOKE M. H. — Muscle biopsy a modern approach, Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1973.
64. ECKSTEDT J., STALBERG E. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1969, 27, 557—562.
65. EDSTRÖM J., KUGELBERG E. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1968, 31, 424—433.
66. EDSTRÖM J., KUGELBERG E. — *Experientia*, 1969, 25, 1 044—1 045.
67. EDWARDS R. G., LIPPOLD O. C. J. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1956, 132, 677—681.
68. EISENBERG B. R., KUDA A. M. — *J. Ultrastruct. Res.*, 1976, 54, 76—88.
69. EKSTEDT J., NILSSON G., STALBERG E. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1974, 37, 526—539.
70. ELMQVIST D., HOFMANN W. W., KUGELBERG J., QUASTEL D. M. J. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1964, 174, 417—434.
71. EMERY A. E. H. — *J. neurol. Sci*, 1968, 7, 137—148.
72. EMERYK B., HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I., NOWAK T. — *Electromyogr. clin. Neurophysiol.*, 1974, 14, 303—312.
73. EMERYK B., HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I., NOWAK T. — *Electromyogr. clin. Neurophysiol.*, 1974, 14, 339—354.
74. ENGEL A. G., LAMBERT E. H. — *Neurology (Minneap.)*, 1969, 19, 851—858.
75. ENGEL A. G., GOMEZ M. R., GROOVER R. V. — *Mayo clin. Proc.*, 1971, 10, 666—681.
76. ENGEL A. G., ANGELINI C., GOMEZ M. R. — *Mayo clin. Proc.*, 1972, 47, 377—388.
77. ENGEL A. G. — În: The striated muscle (C. M. Pearson, F. K. Mastofi, editori), Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1973, p. 301—341.
78. ENGEL W. K. — *Nature (Lond.)*, 1961, 191, 389—390.
79. ENGEL W. K. — *Neurology (Minneap.)*, 1962, 12, 778—794.
80. ENGEL W. K., BROOKE M. H., NELLSON P. G. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1966, 138, 160—185.
81. ENGEL W. K., BROOKE M. H. — În: Neurological diagnostic techniques (W. S. Field, editor), Ch. C. Thomas Publisher Springfield, 1966, p. 90—146.
82. ENGEL W. K. — *Ped. Clin. North. Amer.*, 1967, 14, 963—995.
83. ENGEL W. K., CUNNINGHAM G. G. — *J. Histochem. Cytochem.*, 1970, 18, 55—57.
84. ENGEL W. K. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1970, 22, 97—117.
85. ENGEL W. K., BISHOP D. W., CUNNINGHAM G. G. — *J. Ultrastructure Research.*, 1970, 31, 507—525.
86. ENGEL W. K. — *Neurology (Minneap.)*, 1974, 24, 344—348.

Scanned with OKEN Scanner

239. TELERMAN-TOPPET N., COËRS C. — *Ann. Anat. Pathol.*, 1973, 18, 35—48.
290. TERASAKI P. I., MOTTIRONI V. D., BARNET E. V. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 724—731.
291. TOKIZANE T., SHIMAZU H. — Functional diferentiation of human skeletal muscle corticalization and spinalization of Movement, Ch. C. Thomas, Publisher, Springfield, 1964.
292. TOMONAGA M., SLUGA G. — *Wirchows Arch. Ab. A. Path. Anat.*, 1969, 348, 89—104.
293. TROJABORG W., BUCHTHAL F. — — *Acta neurol. scand.*, 1965, 41 suppl 23, 251—254.
294. VAN DEN BOSCH J. — În: Research in muscular dystrophy — Proceedings of Second Symposium an Currente Research in Muscular Dystrophy, Pitman Medical Ltd., London, 1963, p. 23—30.
295. VAN DER GELD H. W. R., FELTKAMP T. F. W., LOGHEN J. J. V., OOSTERHUIS H. J. G. H., BIEMOND A. — *Lancet*, 1963, 2, 373—375.
296. VAN DER GELD H. W. R., FELTKAMP T. E. W., OOSTERHUIS H. J. G. H. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1964, 115, 782—785.
296 a. VAN DER GELD H., FELTKAMP T. E. W., VAN LOGHEM J. J., OESTERHUIS H. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1964, 115, 782—785.
297. VAN DER GELD H. W. R. — citat după (286).
298. VAN DER WELDE R. L., FRIEDMAN N. B. — *J. Amer. med. Ass.*, 1966, 198, 287—288.
299. VON SCHONFELDER M., RANE W., RANE I., BAUMAN I. — *Zschr. Inn. Med.*, 1969, 21, 757—760.
300. VASILESCU C. — Viteza de conducere în nervii periferici în condiții normale și patologice, Ed. Academiei R.S.R., București, 1975.
301. VITAL C., BERGUIGNAN M., BATAILLE J. M. — *Rev. Neurol.*, 1966, 115, 971—972.
302. WALTON J. N., ADAMS R. D. — *J. Path. Bact.*, 1956, 72, 273—286.
303. WARMOLTS J. B., ENGEL W. K. — *Trans. Amer. neurol. Ass.*, 1970, 95, 173—177.
304. WARMOLTS J. B., ENGEL W. K. — *Trans. Amer. neurol. Ass.*, 1972, 96, 1—4.
305. WHITTINGHAM S., MACKAY I. R. — *Proc. Ann. Meeting Aust. Ass. Neurol.*, 1966, 27—33.
306. WOLF S. M. — *Bull. Los. Angeles Neur. Soc.*, 1966, 31, 107—113.
307. WRIGHT R., KERR J. H. — *Clin. exp. Immunol.*, 1967, 2, 93—101.
308. YELLIN H. — *Exp. Neurol.*, 1969, 25, 153—163.
309. YELLIN H., GUTH L. — *Exp. Neurol.*, 1970, 26, 424—432.
310. ZACHAR I. — Electrogenesis and contractility in skeletal Muscle cell, University Park Press, Baltimore, Publishing House, Slovenska Academia Vied, Bratislava, 1971.
311. ZACKS S. I. — *Human. Pathol.*, 1970, 1, 465—498.

Scanned with OKEN Scanner

3

SEMEIOLOGIE

Introducere

Simptomatologia afecţiunilor UM este relativ stereotipă, aceleaşi fenomene clinice putînd avea un determinism foarte diferit, uneori antinomic („miogen"/„neurogen"). Ponderea investigaţiilor paraclinice în elucidarea cauzalităţii reale a simptomatologiei a determinat o schimbare radicală a strategiei diagnostice. Această constatare nu diminuă semnificaţia datelor anamnezice şi a examenului clinic, care pe de o parte restrînge, de obicei, sfera diagnosticului diferenţial, iar pe de altă parte orientează spre modalităţile cele mai oportune de abordare paraclinică.

În catalogarea aspectelor clinice se va încerca prezentarea diferenţiată a simptomelor şi semnelor principale din afecţiunile UM, deşi deseori ele sînt în mod necesar discutate împreună. Primele reprezintă acuzele bolnavului, sînt mai mult de natură subiectivă şi depind în mare măsură de intenţiile sau capacitatea de colaborare a acestuia, putînd fi influenţate psihogen (deficitul de forţă musculară, tulburările de sensibilitate). Ultimele sînt constatate de medic cu ocazia examenului obiectiv (reflexele, troficitatea).

Este notoriu faptul că majoritatea bolilor UM sînt determinate genetic, motiv pentru care o atenţie deosebită va fi acordată antecedentelor eredocolaterale. Geneticianul abordează problemele într-o manieră criminalistică: criminalul — factorul mutagen — şi circumstanţele crimei care sînt ignorate. În acest context trebuie subliniat că negarea iniţială de către bolnav sau aparţinători a caracterului familial al bolii nu trebuie considerată certă înaintea unor verificări şi interogări amănunţite, precum şi a efectuării unui arbore genealogic detaliat. Motivele acestei disimulări sînt multiple: expresivitatea variabilă a aceleiaşi boli la diverşii membri ai familiei (distrofia miotonică Steinert, glicogenoze, unele sindroame amiotrofice neurogene, unele vectoare de DMP Duchenne cu semne subclinice), ignoranţa (de obicei datorită unui nivel intelectual redus), reticenţa sau aprecierea unor cazuri de boală drept „defecte" cu care trebuie să se obişnuiască (paramiotonia Eulenburg). Abundenţa cazurilor aparent sporadice este neverosimilă şi creează false impresii privind rata mutaţională a anumitor boli eredodegenerative.

Istoria familială este elocventă şi de mare valoare diagnostică mai

Scanned with OKEN Scanner

ales în afecţiunile cu transmitere X-recesivă sau în cele autosom-dominante, iar consanguinitatea poate atrage atenţia asupra posibilităţii existenţei unei afecţiuni autosom-recesive.

O expunere mai detaliată a acestor probleme va fi făcută la capitolul „Genetică".

Cunoaşterea antecedentelor fiziologice poate fi utilă, ca în miastenie, care, uneori se agravează în perioada ovulaţiei, sau în miotonia distrofică Steinert care poate debuta sau se poate agrava în cursul sarcinii. Datele anamnezice privind sarcina, naşterea şi evoluţia psihomotorie în primii ani vor fi culese de la părinţi. În rest este preferabil de a interoga copilul, dacă este suficient de dezvoltat psihic, pentru a da informaţii.

Trebuie insistat asupra mişcărilor fetale, care în unele afecţiuni pot fi slab percepute (artrogripoză, miopatii congenitale, boala Werdnig-Hoffmann). S-a speculat ideea potrivit căreia factori intrauterini şi o naştere dificilă pot conferi miotoniei distrofice o tentă caracteristică — miotonia distrofică congenitală (53, 113). Nu rareori o naştere distocică se soldează cu o paralizie de plex brahial sau de altă localizare.

Datele privind dezvoltarea psihomotorie din primul an sînt deosebit de sugestive pentru anumite afecţiuni ale UM (miopatii congenitale, amiotrofia spinală Werdnig-Hoffmann), cu remarca însă că limitele normalului variază considerabil. După Gamstorp (1970), următoarele situaţii sugerează o deviere de la dezvoltarea psihomotorie normală:

— în decubit ventral copilul nu ridică capul şi nu urmăreşte un obiect cu ochii la vîrsta de trei luni;

— în poziţie de decubit dorsal copilul nu ridică capul la vîrsta de şase luni;

— copilul nu stă în şezut la nouă luni sau nu umblă la 18 luni;

— copilul nu vorbeşte deloc la 18 luni sau nu formulează propoziţii simple la trei ani.

Aceste semne nu atestă încă o dezvoltare anormală, ci doar că devierea de la cea normală este suficient de mare pentru a impune examinarea completă a copilului.

La interogarea bolnavului privind antecedentele sale nu trebuie să lipsească întrebări privind anumite boli, simptome şi semne; boli ca: diabetul (PNP diabetică), cancerul (PNP carcinomatoasă sau paraneoplazică, sindromul Eaton-Lambert sau alte sindroame miasteniforme), colagenoze (polimiozite, sindroame miastenice), boli endocrine (miopatia hipo- sau hipertiroidiană, miopatia addisoniană), afecţiuni renale (PNP uremică), afecţiuni digestive (sindroame de malabsorbţie), parazitoze (cisticercoza musculară), traumatisme (leziuni traumatice ale SNP, ale tendoanelor şi muşchilor); simptome sau semne ca: febra (polinevrite, poliradiculonevrite, polimiozite acute), dureri abdominale (periarterita nodoasă, porfirii), urini de culoare închisă (mioglobinurii, porfirii).

De importanţă deosebită sînt de asemenea antecedentele medicamentoase (PNP prin izoniazidă, nitrofurantoin, sulfamide, barbiturice etc.), antecedentele digestive şi toxice alimentare (sindroame carenţiale vitaminice, PNP sau miopatia alcoolică, nevrita optică sau acustică tabagică), şi antecedentele profesionale (PNP

Scanned with OKEN Scanner

din intoxicaţia cu plumb, mangan, triortocrezilfosfat etc.).

În cadrul anamnezei trebuie insistat atît asupra modului de debut al bolii (acut, subacut, insidios), cît şi a evoluţiei ei spontane (rapidă sau lent progresivă, în puseuri, staţionară, regresivă) şi sub influenţa diverselor tentative terapeutice (corticoterapie, anticolinesterazice etc.). Totodată trebuie analizat gradul de concordanţă între evoluţia diverşilor parametri clinici: regresia unora, concomitentă progresiei sau apariţiei altora, expresii, fie a evoluţiei spontane a bolii, fie a efectului favorabil sau, dimpotrivă, nociv al unor medicamente (miopatii cortizonice, diversele PNP iatrogene), fie a intercondiţionării unor simptome (proporţionalitatea inversă între intensitatea sindromului miotonic şi amiotrofii în miotonia distrofică).

La copil trebuie apreciată această concordanţă, ţinînd cont de faptul că factorii lezionali acţionează pe un sistem nervos în dezvoltare şi că poate exista o competiţie între procesul morbid şi dezvoltarea normală. Un copil care pierde abilităţile pe care le-a achiziţionat odată prezintă fără echivoc o boală progresivă. Chiar dacă simptomele par staţionare, boala poate fi totuşi progresivă, progresia putînd fi suficient de lentă pentru ca dezvoltarea normală să contrabalanseze deteriorarea (38). Trebuie notată de asemenea concordanţa între dezvoltarea psihică şi motorie (un copil surd poate fi şi mut, dar cu dezvoltare motorie normală; invers, un copil cu afectarea NMP sau a muşchilor poate avea o dezvoltare motorie mult întîrziată, dar dezvoltarea psihică normală).

Există simptome la copil care relevă o suferinţă a părinţilor (copii cu DMP X-recesivă indică pe mamă ca vectoare posibilă; miastenia tranzitorie a nou-născutului deconspiră o miastenie latentă a mamei).

3.1. Atrofia musculară

Atrofia musculară (amiotrofia) este o realitate frecventă în patologia UM constituind efectul final al unor procese de etiologie foarte variată.

3.1.1. Clasificare

3.1.1.1. Amiotrofii primitive

Amiotrofiile primitive le întîlnim în bolile musculare (DMP, miotonia distrofică Steinert, polimiozite etc.) şi în urma imobilizării prelungite (amiotrofii prin neutilizare) (50).

3.1.1.2. Amiotrofii secundare

În amiotrofiile secundare, muşchii sînt martorii obiectivi ai leziunii neuronului motor periferic în urma sistării efectului neurotrofic.

3.1.2. Metode de examinare clinică

Atrofia musculară se depistează prin inspecţia sistematică a muşchiului şi constă într-o diminuare în volum a acestuia, cu dispariţia sau diminuarea reliefului şi deformarea regiunii respective. În unele situaţii

Scanned with OKEN Scanner

(obezi, femei, copii) amiotrofiile sînt uneori dificil de evidenţiat. Cînd este suspectată o asimetrie se fac măsurători comparative ale circumferinţei membrelor.

La palparea în timpul contracţiei, volumul muşchiului atrofic se modifică foarte puţin sau deloc.

chii cvadriceps, triceps brahial, biceps brahial, trapez.

O altă cauză a atrofiei segmentare este infarctizarea muşchiului.

Atrofia locală poate fi simulată şi de ruptura tecii perimisiale.

Este deosebit de importantă precizarea localizării procesului amio-

Fig. 3.1. — Amiotrofii şi hipertrofii localizate la muşchiul biceps brahial bilateral (miopatie anulofibrilară).

Absenţa congenitală a muşchilor poate crea confuzie, cea mai frecventă fiind agenezia sau hipogenezia de muşchi mare pectoral.

3.1.3. Topografia

Amiotrofia poate cuprinde numai o parte a muşchiului. În stadiile tardive ale DMP de centură, cînd muşchii sînt contractaţi contrarezistenţă, se observă depresiuni localizate la nivelul muşchiului deltoid, la limita dintre treimea superioară fibrotică şi cele două treimi inferioare mai voluminoase, chiar hipertrofice. O combinaţie similară de atrofie şi hipertrofie se poate întîlni la muş-

trofic dacă acesta este generalizat sau dacă anumiţi muşchi sau grupe musculare sînt afectate selectiv. Un model simetric de amiotrofie într-o afecţiune cronică progresivă este sugestiv pentru o distrofie musculară, cu toate că şi alte afecţiuni (atrofii musculare spinale, polimiozita cronică, poliradiculonevrita etc.) pot mima acest model. Distribuţia exactă a amiotrofiilor selective poate fi de mare ajutor şi în diferenţierea unei forme de DMP de alta, mai ales în stadiile precoce (41), ca şi în diagnosticul distrofiei miotonice, unde sînt interesaţi cu predilecţie anumiţi muşchi. Simetria nu este o dogmă: DMP facioscapulohumerală şi DMP de centură pot debuta asimetric.

Scanned with OKEN Scanner

Complexitatea semeiologică a amiotrofiilor impune un diagnostic clinic precis, deoarece fiecare formă are un prognostic particular. Majoritatea bolilor eredodegenerative indiferent de determinismul lor neurogen sau miogen se caracterizează prin amiotrofii simetrice, cu agravare progresivă într-un ritm variabil de la o formă la alta şi chiar de la un caz la altul în acelaşi cadru nozologic.

3.1.4. Topografia în cadrul UM

3.1.4.1. Amiotrofii primitive

Este dificil de a discuta rezumativ „modelele" (pattern) de afectarea musculară în miopatii. Cadrul amiotrofiilor miogene nu reprezintă un grup unitar ci înglobează o serie de aspecte clinice, de fenotipuri, fiecare prezentînd o serie de particularităţi semeiologice şi evolutive distincte. De asemenea, este incorect să considerăm valoarea diagnostică a acestor modele fără referire la anumite date importante ca gradul de extensie al amiotrofiilor, localizarea procesului amiotrofic, durata şi ritmul de progresiune, prezenţa altor simptome (deficitul de forţă musculară, tulburările de reflexe etc.) (10).

Particularităţile clinice ale unei amiotrofii miogene considerate capabile să o diferenţieze de un proces neurogen (simetria, absenţa fasciculaţiilor, dispariţia precoce a reflexelor ideo-musculare) nu au valoare absolută, deoarece expresia semeiologică a afectării musculare este extrem de variată. În plus, există riscul elementului supraadăugat (poliomielita) (23, 25, 97, 133, 140) sau a sintropiilor.

Atrofii musculare pot apărea ca eveniment tardiv în cursul miastemiei gravis (sindromul miastenic miopatic), paraliziilor paroxistice, polimiozitelor, dermatomiozitelor etc.

Hipertrofiile musculare existente în DMP sînt un fenomen pasager, care într-un stadiu avansat, sînt înlocuite treptat de atrofii musculare.

3.1.4.2. Amiotrofii secundare

Aceste amiotrofii constituie expresia pe plan clinic a leziunilor pericarionale, radiculare de plex sau de nervi periferici.

3.1.4.2.1. Amiotrofii mielopatice

Au evoluţie lent progresivă şi sînt caracteristice afecţiunilor pericarionale degenerative, în formă pură (amiotrofii spinale, sindrom artrogripotic neurogen) sau asociate cu semne piramidale (SLA, sindroame SLA) sau tulburări de sensibilitate (boala Charcot-Marie-Tooth, siringomielie, eredodegenerescenţă spinocerebeloasă Friedreich). Amiotrofii cu evoluţie rapidă şi distribuţie asimetrică capricioasă apar în poliomielita anterioară acută, polioencefalita formă joasă, tumori medulare, traumatisme medulare, hematomielie, mielite etc.

3.1.4.2.2. Amiotrofii radiculare

Sînt foarte puţini muşchi inervaţi de o singură rădăcină spinală; aceşti muşchi, denumiţi de „recunoaştere segmentară" (52) au mare valoare diagnostică, leziunea rădăcinilor corespondente determinînd atrofii musculare severe în teritoriul de inervaţie (de exemplu pentru C_7 este caracteristică atrofia eminenţei tenare) (88). Majoritatea muşchilor sînt inervaţi de fibre provenind din una sau mai multe rădăcini a căror

Scanned with OKEN Scanner

interesare determină amiotrofii clinic evidente, acompaniate de tulburări de sensibilitate de tip radicular, uneori modificări de ROT și tulburări vegetative prin afectarea de obicei concomitentă atît a rădăcinilor anterioare, cît și a celor posterioare.

3.1.4.2.3. Amiotrofii din leziunile de plex

În leziunile de plex, mușchii dependenți sînt atrofiați în întregime. O analiză exactă a mușchilor afectați, respectiv cruțați, ne dă indicații asupra localizării leziunii: aceasta va fi căutată distal de la emergența ramurii nervoase celei mai inferioare respectate și proximal de emergența ramurii nervoase celei mai superioare afectate (88).

3.1.4.2.4. Amiotrofii prin leziuni ale nervilor periferici

În nevrite apar atrofii cu topografie caracteristică, care ușurează diagnosticul. Amiotrofiile din multinevrite sînt asimetrice, în teritoriile inervate de nervii respectivi. Atrofiile musculare din PNP sînt predominant distale, bilaterale, simetrice, variabile ca intensitate în raport cu factorul etiologic, cu evoluția acută sau subacută adesea reversibile. Asocierea cu tulburări de sensibilitate, modificări de reflexe și tulburări vegetative este frecventă.

3.1.5. Forme particulare semeiologic

Amiotrofiile anumitor teritorii realizează o serie de aspecte particulare. Citățm în acest sens atrofia mușchilor eminenței tenare și a celei hipotenare cu poziția policelui în același plan cu restul degetelor prin acțiunea mușchiului extensor lung al policelui, care realizează aspectul de „mînă simiană". Dacă se adaugă atrofia mușchilor interosoși, apare o hiperextensie a primei falange a degetelor cu flexiunea celorlalte două, atitudine numită „mînă în gheară", care atunci cînd este limitată la ultimele două degete realizează „gheara cubitală". „Mîna de predicator" apare cînd există și amiotrofia flexorilor degetelor și ai mîinii, cu poziție de hiperextensie a mîinii datorită preponderenței acțiunii mușchilor extensori, iar „mîna de Polichinelle" cînd segmentele capătă un aspect scheletal. Atrofia mușchilor lumbricali duce la apariția de șanțuri între flexori în palmă.

Scapulae alatae caracteristice DMP facioscapulohumerale și DMP de centură pot apărea și în alte leziuni ale mușchiului dințat.

În boala Charcot-Marie-Tooth amiotrofiile cuprind extremitățile distale ale membrelor; de la un nivel în sus, fie de deasupra genunchilor, fie din treimea mijlocie a coapsei, și din jumătatea superioară a antebrațelor musculatura redevine brusc normală, creînd aspectele de amiotrofii în „picior de cocoș" și în „mănușă".

„Mîna suculentă", descrisă de Marinescu în siringomielie, apare atunci cînd pe fondul amiotrofic, mai ales la mînă, se suprapun edeme dure, iar pielea devine subțire și lucioasă.

Într-un studiu general al amiotrofiilor prin afectarea UM, amiotrofia de origine parietală, „mîna parietală" pare să ocupe un loc deosebit prin raritatea și misterul patogenezei sale.

Scanned with OKEN Scanner

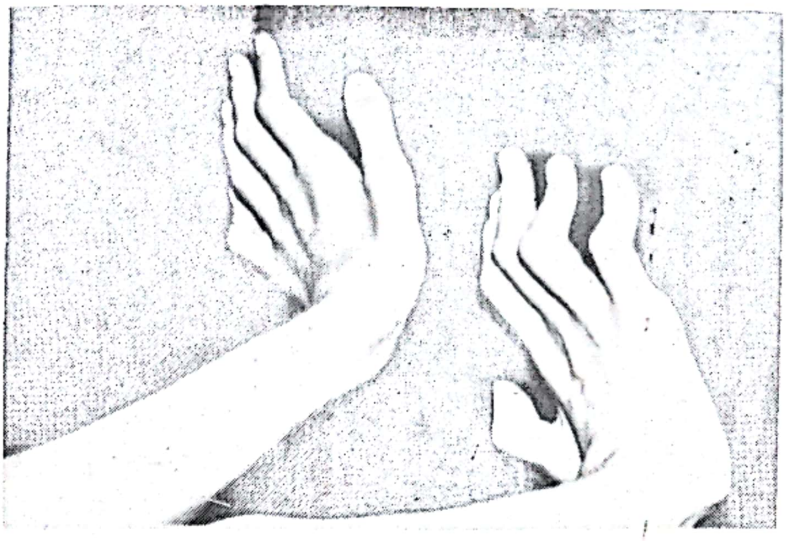


Fig. 3.2 A. — Amiotrofii distale ale mîinii, realizînd aspectul de „grifă".

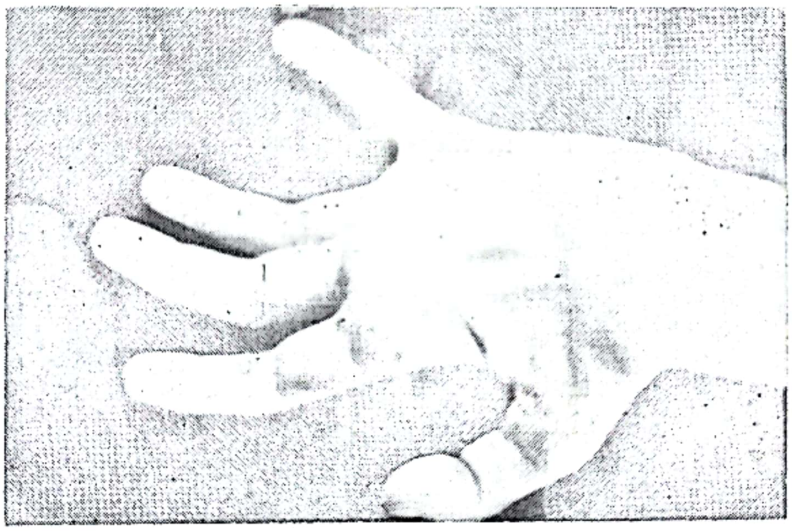


Fig. 3.2 B. — Amiotrofii distale ale mîinii, realizînd aspectul de mînă în „gheară" (faţă palmară).

3.1.6. Raportul dintre amiotrofii şi deficitul de forţă musculară

În cele mai multe boli primitive ale muşchiului sau boli ale NMP, atrofia musculară şi scăderea forţei musculare merg mînă în mînă. În bolile NMP există totuşi o discrepanţă între deficitul de forţă musculară minim şi severitatea amiotrofiilor.

Există afecţiuni (miastenia gravis, polimiozitele, paraliziile paroxistice, miopatia din osteomalacie) în care amiotrofii moderate sînt asociate cu o severă scădere a forţei musculare, ca şi afecţiuni în care capacitatea funcţională a muşchilor atrofici rămîne mult timp păstrată (boala

Charcot-Marie-Tooth, DMP facioscapulohumerală).

Atrofiile musculare severe cu deficit de forţă minor sau absent, sînt un fapt comun în boli ca: tuberculoza, malnutriţia, carcinomatoza şi la vîrstnici.

Unele cazuri de miopatie tireotoxică sînt disimulate de scăderea ponderală generalizată; este posibil ca şi sindromul miastenic miopatic să nu fie recunoscut în starea de malnutriţie din carcinomatoză.

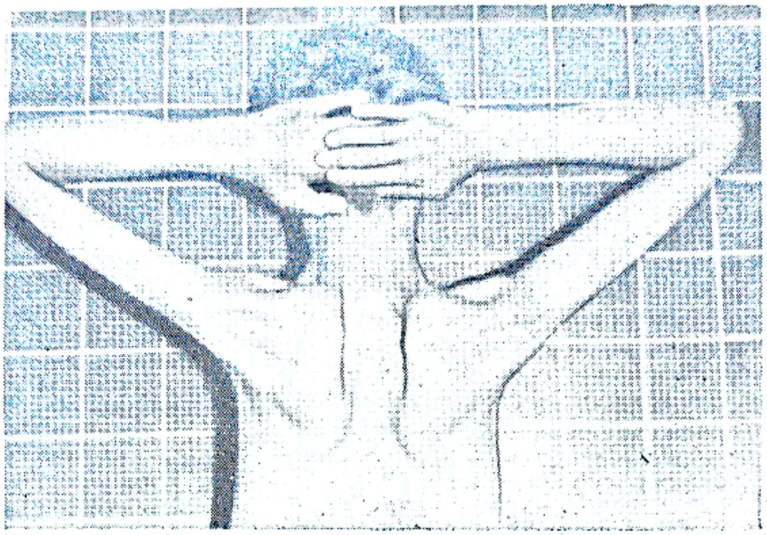


Fig. 3.3. — *Scapulae alatae* (DMP de centură).

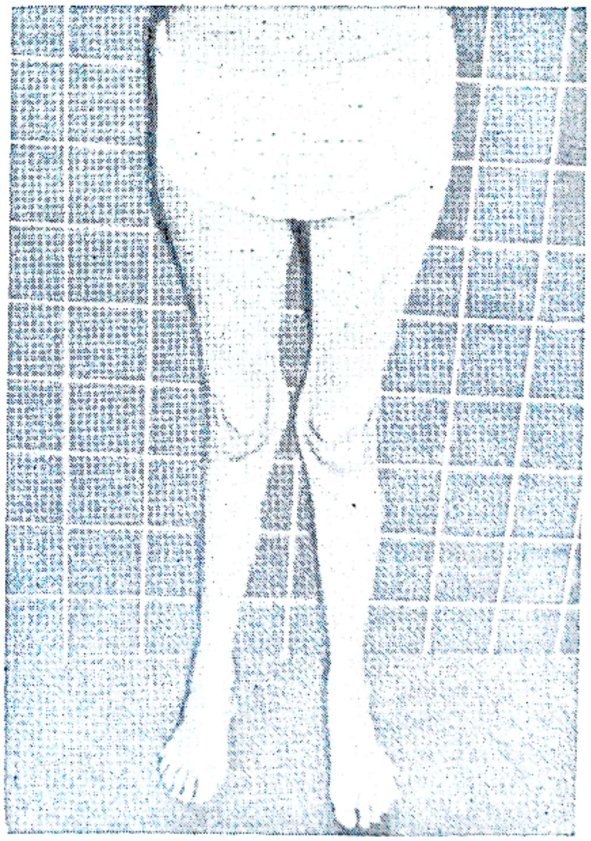


Fig. 3.4. — Amiotrofii distale realizînd aspectul de „picior de cocoş".

Scanned with OKEN Scanner

3.2. Deficitul de forţă musculară

Deficitul de forţă musculară este un simptom obişnuit în patologia UM, variabil ca intensitate, distribuţie, mod de debut şi evoluţie în funcţie de determinismul etiopatogenic şi de localizarea leziunii.

Fig. 3.5. — Elevarea scapulelor la abducţia braţelor (DMP facioscapuloperonieră).

Trebuie subliniat faptul că disabilitatea apărută în urma unui deficit de forţă depinde în mare măsură şi de modul de viaţă al bolnavului, în sensul că majoritatea persoanelor nu folosesc toţi muşchii la întreaga lor capacitate, astfel că, în funcţie de activitatea depusă, anumite deficite ies prompt în evidenţă, în timp ce altele rămîn neremarcate.

Nu trebuie să surprindă faptul că dificultatea la mers este un simptom precoce în majoritatea bolilor musculare, mersul constituind una din cele mai comune forme de activitate. În deficitele de forţă proximale, bolnavul acuză frecvent dificultate la fugă, la urcarea scărilor sau în autobuz, în timp ce un deficit de forţă de severitate egală la nivelul centurii scapulare rămîne asimptomatic. Cei a căror ocupaţie implică ridicarea unor greutăţi sau activităţi cu membrele superioare ridicate (zugravi, frizeri) pot observa iniţial deficitul de forţă la membrele superioare.

O atenţie deosebită trebuie acordată anamnezei. Bolnavul poate prezenta căderi neprevăzute din cauza „instabilităţii" genunchilor, astfel încît uneori bruscheţea lor ridică chiar suspiciunea cataplexiei sau comiţialităţii; în realitate, leziunea este situată la nivelul muşchilor cvadricepşi.

Împiedicarea pe covor, la pragul uşii sau pe scări, sugerează un deficit de forţă distal la membrele inferioare. La bolnavii care acuză dificultăţi la coborîrea scărilor, deseori se constată existenţa unei spasticităţi la membrele inferioare sau a unei ataxii cerebeloase. Deficitul de

forță la nivelul mîinilor este deseori descris inițial ca o inabilitate de apucare.

Este necesar a se insista asupra modului de debut și evoluției deficitului de forță. Un debut brusc, după o afecțiune febrilă minoră, poate sugera poliomielita acută sau sindromul Guillain-Barré. Este însă mai puțin cunoscut faptul că un sindrom amiotrofic neurogen spinal, fie boala Werdnig-Hoffmann, fie variantele ei benigne, pot debuta în același mod (41). Amiotrofia spinală benignă se caracterizează și prin perioade de staționare, durînd chiar mai mulți ani, între fazele de deteriorare; probabil că ceea ce se denumește încă „poliomielită cronică", termen de morfopatologie, este în realitate o formă a acestei afecțiuni (41).

Miopatiile inflamatorii au un spectru larg de progresivitate de la evoluția fulminantă de cîteva zile, pînă la evoluția cronică de decenii.

Paraliziile paroxistice îmbracă un aspect particular care, de obicei, nu dă naștere la confuzii, mai ales dacă există și alte cazuri în familie. În paralizia paroxistică hipokaliemică apar paralizii flasce ale musculaturii scheletice, cu debut nocturn, în crize care durează 1—2 zile (rareori peste trei zile sau mai puțin de șase ore) și cu frecvență variabilă. Există o etapizare a deficitului de forță, ce cuprinde succesiv grupele musculare proximale ale membrelor, mai ales ale celor inferioare, deficitul progresînd în continuare la mușchii distali, apoi la musculatura trunchiului și gîtului, în timp ce musculatura facială și diafragmul sînt de obicei respectate. Bolnavul este imobilizat, reflexele sînt abolite, apare hipotonie și silențiu electric. Paraliziile regresează lent, în decurs de cîteva ore, în ordinea inversă instalării lor. Conștiența nu este afectată (5).

În paraliziile hiperkaliemice din adinamia episodică ereditară Gamstorp, crizele sînt mai frecvente, adesea săptămînale, rareori zilnice; durata este mai scurtă, de obicei nedepășind o oră, iar debutul este diurn. Intensitatea atacurilor este în general mai mică, reflexele nu dispar cu regularitate, iar activitatea electrică deseori este păstrată. Atacurile apar mai ales în repaus, după solicitare musculară mai intensă și la foame. Musculatura respiratorie este rareori și doar ușor implicată. Parezele sînt deseori asimetrice. Uneori persistă un ușor deficit de forță și chiar atrofii musculare izolate în perioadele intercritice (36).

Paralizia paroxistică paramiotonică și adinamia episodică miotonică se asociază cu fenomene paramiotonice, respectiv miotonice. Debutul este precoce, uneori chiar la vîrsta sugarului (5).

În cazurile sporadice, sugestive pentru existența unei paralizii paroxistice hipokaliemice, trebuie excluse hipokaliemia dintr-o pielonefrită cronică sau hiperaldosteronismul (sindromul Conn) și de asemenea, tireotoxicoza.

Un istoric cu recidive și remisiuni pe perioade mai lungi ale deficitului de forță sugerează miastenia sau o neuropatie periferică.

3.2.1. Tehnica generală de examinare

Existența unui deficit de forță musculară se poate aprecia la bolnavul în repaus prin simplă inspecție (expresii sau poziții particulare determinate de deficitul de forță), și la bolnavul în mișcare, inițial fără

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VII

Amiotrofii şi deficit de forţă musculară în bolile UM & Distribuţie şi intensitate

	Generalizate	Predominant distale	Predominant proximale	Asimetrice
Amiotrofii minime sau absente/deficit de forţă musculară severă	Polimiozite Miastenia Gravis Sindrom miastenic Paralizii paroxistice Miopatii endocrine Miopatia din hipertiroidism Miopatia addisoniană		Polimiozite Dermatomiozite Miastenia gravis Sindromul miastenic Miopatia din osteomalacie Paraliziile paroxistice Miopatia din hipertiroidism	Paralizii paroxistice Nevrite Multinevrite
Amiotrofii grave/deficit muscular sever	Miopatia steroidă Miopatii congenitale benigne Boli ale NMP Polimiozite	PNP periferice Leziuni ale NMP Miopatii distale Distrofia miotonică Miopatia oculară	DMP Boli ale NMP Miopatia tireotoxică Tezaurismoze glicogenice Sindrom miastenic Neuropatii motorii Guillain-Barré Polimiozite Dermatomiozite Miopatii colagenozice	Poliomielita-anterioară acută Leziuni NMP Neuropatii periferice DMP de centură DMP facioscapulohumerală

& = în general simetrice; NMP = neuron motor periferic; DMP = distrofii musculare progresive.

intervenţia directă a examinatorului (examinarea mersului şi a altor mişcări active), apoi cu intervenţia acestuia (aprecierea forţei musculare segmentare împotriva rezistenţei etc.), sau cu ajutorul unor aparate de măsură.

3.2.1.1. Examinarea forţei musculare la bolnavul în repaus

Expresia feţei constituie deseori un prim indiciu diagnostic în majoritatea bolilor musculare, mai ales în distrofia miotonică, DMP facioscapulohumerală, miopatiile oculare, miastenie. Scapulele *alatae* sînt caracteristice DMP facioscapulohumerale şi de centură.

Cifoscolioza apare precoce în evoluţia bolii Friedreich şi a neurofibromatozei. În distrofiile musculare şi în sindroamele amiotrofice spinale pot apărea cifoscolioze severe, dar nu înainte ca deficitul de forţă musculară să fi ajuns la un grad destul de apreciabil.

Hiperlordoza lombară sugerează existenţa unei DMP, dar poate fi întîlnită şi în sindroame amiotrofice neurogene spinale sau în luxaţia congenitală de şold.

Scanned with OKEN Scanner

3.2.1.2. Examinarea forței musculare la bolnavul în acțiune

După Janda (1956), mișcările active pot fi clasificate în:

— mișcări de fond (flexie, extensie, rotație etc.);

— mișcări ale unor segmente corporale;

— mișcări de ansamblu (fuga, mersul etc.);

— mișcări mimice;

— mișcări individualizate (adică învățate ca: înotul, dansul etc.).

După acțiune mușchii individuali sau grupele musculare se clasifică în:

— mușchi principali (agoniști), responsabili aproape în întregime de o anumită mișcare;

— mușchi secundari (ajutători, sinergiști), care nu execută o mișcare, dar participă la producerea ei, ajută mușchiul principal și îl pot înlocui parțial;

— mușchi antagoniști, cu acțiune inversă unui anumit grup muscular; sînt tonici în timpul mișcării, fără a limita amplitudinea ei, cu excepția cazurilor patologice în care sînt scurtați;

— mușchi fixatori sau stabilizatori, care nu participă la efectuarea mișcării, fixează însă segmentul testat într-o poziție în care mișcarea dorită poate fi executată în bune condiții. Deseori o incapacitate motorie apreciabilă are drept cauză latentă o funcționalitate defectuoasă a mușchilor fixatori. Pentru evitarea unor erori, segmentul investigat trebuie pus în poziție astfel încît acțiunea acestor mușchi fixatori să fie eliminată;

— mușchi neutralizatori, care neutralizează acțiunea secundară a unor mușchi (de exemplu acțiunea de supinație a unor flexori). Sînt importanți în viața de zi cu zi, dar la testările musculare intrarea lor în acțiune trebuie evitată prin poziționarea corectă și sprijinirea segmentului testat.

Investigarea motilității active se face inițial observînd modul de executare a unor mișcări de ansamblu (mers simplu, mers pe vîrfuri și călcîi, fuga, ridicarea din șezut de pe podea și de pe marginea patului, urcarea și coborîrea scărilor), trecîndu-se apoi la testarea amănunțită a forței musculare segmentare pe mușchi și grupe musculare. Se va aprecia atît posibilitatea de executare a anumitor mișcări, cît și amplitudinea și viteza cu care ele sînt executate.

Analizarea mersului poate fi valoroasă pentru examinator în sensul că indică prezența unui deficit de forță și distribuția aproximativă a acestuia. Trebuie subliniat faptul că importanța acestui examen realmente valoros, nu trebuie supraapreciată: nici un mers nu poate fi considerat patognomonic pentru o anumită boală musculară. Astfel, mersul stepat indică o scădere a forței musculare distale (boala Charcot-Marie-Tooth, miopatii distale); combinația de mers stepat cu ataxie se observă în PNP senzitive cu predominanța tulburărilor de sensibilitate profundă; în mono- sau paraparezele spastice de origine piramidală, piciorul este mai mult tras decît ridicat. Mersul legănat, „de rață", nu este patognomonic pentru DMP fenotip Duchenne și de centură, ci indică un deficit de forță a musculaturii rizomelice la membrele inferioare și poate fi întîlnit și în sindroame amiotrofice neurogene (boala Kugelberg-Welander, formele benigne de boală Werdnig-Hoffmann). El poate fi însă și expresia unei luxații congenitale de șold, însoțită de obicei de hiperlordoză lom-

Scanned with OKEN Scanner

bară, care la rîndul ei, poate demasca o hipotonie musculară.

În cazul parezei mușchiului fesier mijlociu, bazinul coboară de partea membrului inferior ridicat (semnul Trendelenburg); în pareze ușoare, o flexie exagerată (aplecare) a trunchiului spre partea membrului inferior stabil, va împiedica coborîrea bazinului („șchiopătat" Duchenne) (89).

Deficitul de forță rizomelic al mușchilor cvadricepși se poate observa și la fugă, care este fie legănată, fie, în cazurile mai avansate, semănînd cu o „probă de marș" (41), sau la urcarea scărilor, bolnavul sprijinindu-se cu mîinile de genunchi sau trăgîndu-se de balustradă. În DMP Duchenne acestea sînt de obicei primele semne observate de către aparținători.

Ridicarea din clinostatism în șezut prin manevre de cățărare, ridicarea din șezut pe marginea patului cu sprijin pe genunchi și mai ales ridicarea din șezut pe podea în ortostatism prin cățărare (semnul Gowers), sînt de asemenea indicii prețioase de afectare rizomelică. În stadiile precoce de boală, pacienții pot fi totuși capabili să se ridice destul de ușor din șezut, eventual doar cu sprijinirea momentană a mîinii pe un genunchi. Ridicarea din clinostatism poate releva de asemenea fie un dificit de forță al mușchilor nucali, care va determina rămînerea în urmă a capului, în mod normal primul segment care se ridică de pe planul patului, fie un deficit de forță al flexorilor șoldului sau al mușchilor abdominali, care poate face imposibilă manevra.

Pentru urmărirea bolnavului în evoluție este util să se examineze nu numai forța unor mușchi individuali, ci și disabilitatea generală a bolnavului. În acest scop, Vignos și Archibald (1960) propun o scară de apreciere de la 0—10, capabilă să dea și informații privind o pierdere funcțională într-un stadiu precoce (tabelul VIII). Deficitul de forță musculară poate avea intensități diferite (pareze sau paralizii).

Tabelul VIII

Testarea deficitului motor (137)

Gradul

0 — Stadiul preclinic. Toate activitățile sînt normale.
1 — Mersul este normal. Este incapabil să fugă.
2 — Prezintă un deficit detectabil, în ortostatism sau la mers. Urcarea scărilor este posibilă fără sprijin pe balustradă.
3 — Urcă scările doar cu sprijin pe balustradă.
4 — Poate merge nesprijinit. Este incapabil de a urca scările.
5 — Poate merge nesprijinit. Este incapabil de a se ridica de pe scaun.
6 — Mersul este posibil doar cu diverse mijloace.
7 — Mersul este imposibil. Șade erect pe scaun. Este capabil să împingă un scaun cu roți. Mănîncă și bea normal.
8 — Șade nesprijinit pe scaun. Este incapabil să împingă un scaun cu roți sau să bea dintr-un pahar fără ajutor.
9 — Este incapabil să șadă erect fără suport, sau incapabil să bea și să mănînce fără ajutor.
10 — Imobilizat la pat. Necesită ajutor la toate activitățile.

După examinarea bolnavului în ansamblu, este necesară o testare amănunțită a mușchilor izolați și a diverselor grupe musculare, prin care examinatorul trebuie să determine:

— dacă deficitul este real sau simulat;
— dacă deficitul de forță se modifică după efort;
— care este gradul lui de severitate;

Scanned with OKEN Scanner

— distribuția și simetria deficitului de forță.

Problema existenței unui deficit de forță real este deseori foarte serioasă și poate fi pusă în ambele sensuri; nu sînt rare cazurile în care un deficit de forță sever este trecut cu vederea fără o testare musculară atentă. Astfel, leziunile traumatice postoperatorii, PNP medicamentoase în cursul unor afecțiuni ca tuberculoza sau boli renale, miopatia asociată cu osteomalacie în afecțiuni renale sau sindroame de malabsorbție, sînt foarte frecvent ignorate (41). Deficitul de forță din miastenie sau miopatia tireotoxică poate fi deseori interpretat drept „nevroză astenică".

Invers, un deficit de forță, simulat sau isteric, poate sugera inițial o afecțiune neuromusculară putînd pune uneori dificile probleme de diagnostic diferențial. Diagnosticul unui „deficit de forță" isteric depinde în principiu de descoperirea unor neconcordanțe, apreciindu-se toate semnele clinice ca un tot unitar. Testarea musculară manuală este de mare utilitate: prima contracție este adesea de forță rezonabilă, ea fiind urmată de o „cedare" bruscă a rezistenței, ceea ce nu se observă niciodată într-un deficit de forță adevărat, exceptînd amiotrofiile nevralgice. Alteori se remarcă contracția simultană a mușchilor agoniști și antagoniști, cu lipsa de contracție a sinergiștilor și stabilizatorilor, deși la testările separate aceștia apar normali.

Rigiditatea extrapiramidală sau akinezia pot da inițial impresia unui deficit de forță.

În cazul existenței unui deficit motor trebuie examinată întotdeauna posibilitatea unei limitări antalgice sau a unei anchiloze, un exemplu tipic în acest sens fiind diagnosticarea greșită a unei periartrite scapulohumerale drept leziune nervoasă. Nici chiar apariția unor amiotrofii impresionante la nivelul centurii scapulare nu este o dovadă absolută pentru leziunile NMP. O imobilizare de cîteva săptămîni poate determina amiotrofii evidente prin neutilizare (88). Situația se complică și mai mult în cazul unui deficit de forță real și al unor amiotrofii la un bolnav cu o afecțiune reumatismală sau cu osteoartrită de localizare variabilă.

Modificarea deficitului de forță după efort se va analiza mai amănunțit la subcapitolul fatigabilitate.

Date privind gradul de severitate, distribuția și simetria unui deficit de forță se culeg din observarea bolnavului la executarea unor mișcări libere, globale (în cazul examinării unui copil, acest mod de abordare este deseori singurul posibil), cît și din testările detaliate ale fiecărui mușchi sau grup muscular.

Testările se pot face prin aprecierea modului de executare a mișcărilor libere din toate segmentele corporale, cu sau fără eliminarea gravitației (posibilitatea de executare, amplitudinea, viteza), prin menținerea de către bolnav a anumitor poziții, prin testarea manuală a forței (mișcări împotriva rezistenței opusă de examinator), de asemenea prin încercări de cuantificare cu diverse mijloace (cronometre, dinamometre etc.). Pentru controlul evoluției o descriere a parezei este inutilă, dacă nu este exactă și cantitativă.

Poziționarea precisă a membrului și a rezistenței opusă de examinator sînt foarte importante. De obicei se aplică rezistență izometrică la un mușchi complet contractat pînă la cedarea acestuia (testul de „rupere"), dar în unele circumstanțe este util a se testa forța musculară în cursul

Scanned with OKEN Scanner

întregii amplitudini a mișcării. În limita posibilității de abordare se va palpa concomitent mușchiul care se contractă. Examinarea se va face pe un plan dur.

Rezultatele se exprimă de obicei în scara propusă de Medical Research Council (1943), care cuprinde cinci grade de forță musculară (tabelul IX).

Tabelul IX

Testarea deficitului motor (148)

Gradul

0 — Nu există contracție.
1 — Contracție vizibilă dar fără deplasare.
2 — Mișcări active posibile în condiții de eliminare a gravitației la segmentul respectiv.
3 — Mișcări active posibile împotriva gravitației.
4 — Mișcări active posibile împotriva gravitației și rezistenței moderate.
5 — Forță normală.

În timp ce această scară este foarte utilă în aprecierea leziunilor nervoase, pentru care a fost concepută, pentru aprecierea deficitului de forță din afecțiunile musculare a fost oarecum abandonată, datorită limitelor largi ale gradului 4 (41).

În tabelul X sînt rezumate metodele cele mai eficiente pentru testarea manuală a fiecărui mușchi sau grup muscular; tehnica amănunțită de executare a acestor teste este descrisă de Janda (1956).

Într-o investigație exactă, metodele de mai sus nu pot substitui mijloacele de măsurare, care însă au și ele anumite dezavantaje: dificultăți de standardizare a metodelor, de eliminare a gravitației și frecării, dificultăți în aprecierea dacă bolnavul își exercită întreaga lui forță. Au fost confecționate diverse tipuri de dinamometre. Aparate standardizate inextensibile pentru măsurarea forței au avantaje teoretice, dar în practică o balanță cu arc, ținută de către examinator, este probabil un instrument tot atît de util datorită faptului că se poate „simți" și aprecia în același timp efortul depus de bolnav (41).

În stadiile precoce pot fi obținute alte informații cantitative prin cronometrarea timpului necesar bolnavului în executarea anumitor mișcări: mers pe o distanță cunoscută, urcarea unui număr standard de scări, ridicarea din decubit dorsal în ortostatism sau de pe un scaun jos situat. Mai ales la copii aceste teste sînt mai utile decît măsurarea forței musculare.

3.2.2. Interpretarea deficitului de forță musculară

Dacă leziunea este situată la nivelul NMP, interpretarea deficitului de forță musculară este un exercițiu de anatomie aplicată și un mod de recunoaștere a „modelului" sau „tiparului" lezional în miopatie. Analiza și diagnosticul topografic al unor deficite neurologice periferice necesită în primul rînd o „inventariere" exactă a mușchilor lezați, respectiv rămași intacți. Numai după localizarea sigură a leziunii este permisă abordarea problemelor etiopatogenice.

Trebuie luate în considerare modificările induse prin factori psihogeni ca și faptul că bolnavul este stîngaci sau dreptaci. Există situații în care aprecierea exactă a forței musculare este dificilă sau chiar imposibilă (amplitudinea unei mișcări poate fi limitată prin: deficit de forță a mușchiului agonist, contractura sau spasmul antagoniștilor, agonistul fiind incapabil de a învinge rezistența; modificări anatomice ale părților moi sau dure ale articulațiilor; limitarea antalgică).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul X

Topografia inervației musculare și testele funcționale corespondente (147, 148)

Nerv	Mușchi	Rădăcini	Testarea acțiunii
Accesor	Trapez	Rădăcina spinală	Ridicarea umerilor Adducția scapulelor
	Sternocleidomastoidian	Rădăcina spinală	Înclinarea capului de aceeași parte cu rotația de partea opusă
Plex brahial	Mare pectoral		
	Partea claviculară	*C5, C6**	Adducția brațului ridicat.
	Partea sternocostală	*C7, C8*, T1	Adducția și coborîrea anterioară a brațului
	Dințat anterior	C5, *C6, C7*	Fixarea scapulei în timpul proiectării anterioare a brațului
	Romboizii	C4, *C5*	Ridicarea și fixarea scapulelor
	Supraspinos	C4, *C5*, C6	Inițierea abducției brațului
	Subspinos	(C4), *C5*, C6	Rotația externă a brațului
	Mare dorsal	*C6, C7*, C8	Adducția brațului menținut la orizontală și rotat extern. Tuse
Axilar	Deltoid	*C5*, C6	Ridicarea laterală și înainte a brațului, la orizontală
Musculocutan	Biceps brahial	*C5*, C6	Flexia antebrațului supinat
Radial	Triceps Brahioradial	C6, *C7*, C8	Extensia antebrațului
		C5, *C6*, (C7)	Flexia antebrațului semipronat.
	Primul radial extern	*C6*, C7	Extensia articulației carpiene spre marginea radială
Interosos posterior	Supinator	C5, *C6*	Supinația antebrațului extins
	Extensorul comun al degetelor	*C7*, C8	Extensia falangelor proximale
	Cubitalul posterior	C7, C8	Extensia mîinii spre marginea ulnară.
	Extensorul indicelui	C7, *C8*	Extensia falangei proximale a indexului
	Lungul abductor al policelui	C7, *C8*	Abducția primului metacarpian în unghi drept față de planul palmar
	Extensorul lung al policelui	C7, *C8*	Extensia la nivelul primei articulații interfalangiene
	Extensorul scurt al policelui	C7, C8	Extensia la nivelul primei articulații metacarpo-falangiene
Median	Rotundul pronator	C6, *C7*	Pronația antebrațului extins
	Marele palmar	C6, *C7*	Flexia pumnului spre marginea radială
	Flexorul comun superficial al degetelor	*C7, C8*, T1	Flexia falangelor mijlocii
	Flexorul comun profund al degetelor (porțiunea laterală)	*C8*, T1	Flexia falangelor terminale ale indexului și mediusului

Tabelul X (continuare)

Nerv	Mușchi	Rădăcini	Testarea acțiunii
	Flexorul lung al policelui (nervul interosos anterior)	*C8*, T1	Flexia falangei distale a policelui
	Abductorul scurt al policelui (rar nervul cubital)	*C8*, T1	Abducția primului metacarpian în unghi drept față de planul palmei
	Flexorul scurt al policelui (uneori nervul cubital)	*C8*, T1	Flexia falangei proximale a policelui
	Opozantul policelui (uneori nervul cubital)	*C8*, T1	Opoziția policelui împotriva degetului V
	Primul și al doilea lumbrical	C8, *T1*	Extensia falangelor mijlocii în timp ce falangele proximale sînt fixate în extensie
Cubital	Cubitalul anterior	C7, *C8*	Se va observa tendonul în timpul testării abductorului degetului mic
	Flexorul comun profund al degetelor (partea medială)	*C8*, T1	Flexia falangelor distale ale degetelor IV și V
	Hipotenari	C8, *T1*	Abducția și opoziția degetului V
	Al 3-lea și al 4-lea lombrical	C8, *T1*	Extensia falangelor mijlocii în timp ce falangele proximale sînt fixate în extensie
	Adductorul policelui	C8, *T1*	Adducția policelui împotriva feței palmare a indexului
	Flexorul scurt al policelui (uneori nervul median)	*C8*, T1	Flexia falangei proximale a policelui
	Interosoși	C8, *T1*	Abducția și adducția degetelor
Femurul	Iliopsoasul (și nervii lombari)	*L1*, *L2*, L3	Flexia șoldului de la poziția semiflectată
	Croitor	L2, L3	Flexia șoldului din poziție de rotație externă
	Cvadriceps	L2, *L3*, *L4*	Extensia la nivelul genunchiului
Obturator	Adductor lung	L2, *L3*, *L4*	Adducția coapsei
	mare*		
	scurt		
	Dreptul intern	*L2*, *L3*, L4	
Fesier superior	Fesier mijlociu	*L5*, S1	Abducția coapsei
	Tensorul fasciei lata	*L4*, L5	Rotația internă a coapsei
Fesier inferior	Mare fesier	L5, *S1*, *S2*	Extensia coapsei
Sciatic	Biceps femural	L5, *S1*, *S2*	Flexia la nivelul genunchiului
	Semitendinos	*L5*, *S1*, S2	
	Semimembranos	*L5*, *S1*, S2	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul X (continuare)

Nerv	Mușchi	Rădăcini	Testarea acțiunii
Peronier (profund)	Gambier anterior	*L4*, L5	Dorsiflexia piciorului
	Extensor comun al degetelor	*L5*, S1	Dorsiflexia degetelor
	Extensor lung al halucelui	*L5*, (S1)	Dorsiflexia degetelui mare
	Pedios	S1, S2	Dorsiflexia degetelor
Peronier (superficial)	Lung peronier (scurt peronier)	*L5*, *S1*, S2	Eversiunea piciorului
Tibial	Gemeni	*S1*, S2	Flexia plantară a piciorului
	Solear	S1, *S2*	
	Gambier posterior	L4, *L5*	Inversiunea piciorului flectat plantar
	Flexorul lung comun al degetelor	*S2*, S3	Flexia degetelor (falangele distale)
	Scurtul flexor plantar	S2, *S3*	Flexia degetelor (falangele mijlocii)
	Flexorul scurt al halucelui	S2, *S3*	Flexia degetului mare (falanga proximală)
Rușinos	Perineali	S2, S3, S4	Tensiunea sfincterului anal

Notă:

* = mușchiul adductor mare este parțial inervat de nervul sciatic. Sînt trecute cu cursive rădăcinile cu contribuție majoră în inervația mușchiului respectiv.

În funcție de nivelul leziunii, tabloul clinic va avea caractere diferite.

3.2.2.1. Parezele de origine centrală

Acest fel de pareze ridică rareori probleme de diagnostic diferențial cu leziunile UM. Ele determină pareza a cel puțin un membru, de obicei o hemipareză sau, în leziunile măduvei spinării, parapareză. Semnele piramidale asociate sînt elocvente.

3.2.2.2. Leziunile de origine nucleară

Astfel de leziuni determină paralizii de tip „periferic", cu atrofii musculare care nu respectă teritoriul de inervație a unui anumit nerv și care se asociază cu fasciculații. Relativ rar aceste paralizii pot debuta asimetric, dar mai devreme sau mai tîrziu, ele se generalizează. Simptomatologia poate fi pur motorie, fără semne din partea căilor lungi (amiotrofii spinale progresive, poliomielita anterioară acută); alteori se asociază semne piramidale (SLA), tulburări de sensibilitate disociată (siringomielie) sau un sindrom de secțiune medulară mai mult sau mai puțin evident.

3.2.2.3. Paraliziile radiculare și paraliziile din leziunile de plex și de nervi periferici

Aceste paralizii au fost tratate amănunțit în subcapitolul precedent.

În PNP sistemul nervos periferic este afectat în întregime, paraliziile sînt difuze, simetrice, cu anu-

mite particularităţi de distribuţie şi simptomatologie în funcţie de etiologie. În leziunile trunchiurilor nervoase periferice CN poate da indicaţii localizatorii preţioase.

3.2.2.4. Parezele miastenice

Parezele miastenice prin leziuni la nivelul joncţiunii neuromusculare vor fi discutate la subcapitolul fatigabilitate.

3.2.2.5. Parezele determinate de un proces muscular primar

Astfel de pareze sînt pur motorii şi, cu excepţia sindromului tibial anterior, totdeauna cu distribuţie difuză.

Valoarea diagnostică a diverselor „modele" de deficit de forţă a fost tratată concomitent cu „modelele" de distribuţie a amiotrofiilor.

3.2.2.6. Rupturi de tendoane, fracturi, luxaţii, artroze

Un deficit de forţă sau mai corect un deficit funcţional al unor muşchi izolaţi poate apărea prin rupturi de ligamente. În acest fel, contracţia muşchiului nu este transmisă segmentului a cărui mobilizare se intenţionează. Deficitul motor de acest gen se diagnostichează de obicei în mod greşit drept leziune neurogenă, mai ales pentru că tulburările motorii sînt precedate uneori timp de ore, zile sau săptămîni de o durere locală accentuată care dispare de obicei brusc odată cu apariţia paraliziei — adică în momentul rupturii tendonului prin suprasolicitare cronică sau în urma unor traumatisme acute.

În cazul rupturilor de tendoane se poate observa deseori apariţia unei „îngroşări" remarcabile a muşchiului după solicitare voluntară sau stimulare electrică, determinată de contracţia anormal de intensă a muşchiului nefixat şi inoperant în acţiunea sa de mobilizare a segmentului. Un test simplu care poate uşura diagnosticul unei rupturi de tendon constă în introducerea unui ac steril în muşchiul afectat; dacă se mobilizează pasiv segmentul tributar, acul se va mişca doar în cazul integrităţii tendonului, în caz contrar rămînînd imobilizat. Premisa reuşitei acestui test este însă reperarea sigură a muşchiului, ceea ce nu este totdeauna simplu de realizat (88).

Este de la sine înţeles că fracturile pot determina tulburări de motilitate, totuşi această posibilitate nu este luată întotdeauna în considerare (luxaţia scapulohumerală sau fractura capului humeral diagnosticată drept sindrom umăr-mînă, respectiv sindrom de iritaţie al rădăcinilor cervicale).

Mult mai frecvente sînt însă cazurile în care bolnavii cu coxartroză sau tuberculoză sacro-iliacă ajung la neurolog pentru „sciatică": deci, mai ales în cazurile dureroase, trebuie investigate întotdeauna atent articulaţiile şi, implicit, motilitatea pasivă.

Scanned with OKEN Scanner

3.3. Hipertrofia musculară

Termenul de hipertrofie musculară definește o creștere în volum, vizibilă la examenul clinic, a unuia sau a mai multor mușchi. Această hipertrofie macroscopică este replica unei alternative histologice: fie o creștere a numărului de fibre, a cărei realitate este discutată, fie o creștere a dimensiunilor fibrelor musculare.

Termenul de pseudohipertrofie, fiind cu rare excepții privat de o justificare morfologică concludentă, este evitat în textul de față.

Hipertrofiile musculare au fost clasificate în mai multe grupe (Wilson, 1954, citat după 112).

3.3.1. Hipertrofiile musculare fiziologice

Acest gen de hipertrofii se observă în special la atleți și muncitori manuali, vizînd un mușchi sau grupe musculare ca o consecință a eforturilor fizice maximale susținute (de exemplu mușchii umărului la aruncătorii de greutate, mușchii moleților la dansatori). Această creștere în volum a mușchilor, mușchi care sînt fermi la palpare, corespunde unei creșteri a forței musculare.

Macroscopic, mușchii sînt de culoare roșie, cu fascicule proeminente. Aspectul histologic este normal, dar se pot surprinde *splitting*-uri. Uneori nucleii subsarcolemici au diametrul superior normalului, iar sistemul vascular este mai dezvoltat.

3.3.2. Hipertrofiile musculare secundare bolilor endocrine

3.3.2.1. Hipotiroidismul

La copil, sindromul Kocher-Debré-Semelaigne (1, 26, 110, 119) este definit de o hipertrofie musculară generalizată care conferă un aspect atletic herculean. Hipertrofia predomină uneori la anumiți mușchi (mușchii moleților, trunchiului, umărului, centurii scapulare, gîtului, eminenței tenare și hipotenare), ea fiind cu atît mai netă, cu cît pielea este mai puțin infiltrată. La palpare, mușchii sînt mai duri. Forța musculară poate fi normală sau scăzută, iar manifestările miotonice sînt prezente în mod excepțional.

În mixedemul acompaniat de fenomene miotonoide (sindromul Hoffman) se notează adesea existența hipertrofiei musculare generalizate. Probabil, unele cazuri descrise ca miotonia aquista [Talma (1892), citat după (5)], erau de fapt cazuri de sindrom Hoffman. Uneori, hipertrofia musculară predomină în porțiunea distală a membrelor inferioare sau este localizată la mușchii moleților, brațelor, umerilor, coapselor. Mușchii sînt rigizi la palpare și forța musculară diminuată, mai ales proximal.

Hipertrofia musculară poate apărea după intervenții chirurgicale pe tiroidă sau roentgenterapie tiroidiană, dezvoltîndu-se uneori chiar în cîteva luni. Tratamentul substitutiv reduce volumul mușchilor la normal.

3.3.2.2. Acromegalia

În acromegalie apare o hipertrofie musculară în relație cu creșterea volumului fibrelor sub influența hormonului somatotrop. Forța musculară la început este crescută, ca apoi, în stadiile avansate, să diminue.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.2.3. Sindromul Berardinelli

Sub acest nume s-a descris o lipodistrofie cu hipertrofie musculară generalizată, creştere în volum a mîinilor şi picioarelor, păr abundent, proeminenţă abdominală, hepatomegalie, clitoris mărit, hipoglicemie şi hiperlipemie (111).

3.3.3. Hipertrofiile musculare în afecţiunile neurogene

În sindromul Cornelia de Lange (27) (1934), hipertrofia musculară se asociază tulburărilor motorii extrapiramidale şi deficienţei mintale grave, şi poate atinge toate grupele musculare, sugarii avînd un aspect atletic sau poate fi localizată la anumiţi mușchi (deltoizi, pectorali, abdominali, cvadricepşi). Poate fi interesată şi musculatura netedă a esofagului şi intestinului. Macroglosia este frecventă, împiedicînd închiderea gurii. Nu se observă niciodată atrofie musculară, iar forţa este în general conservată. Mușchii sînt duri la palpare şi par contractaţi, fără a prezenta fenomene miotonice. Examenele histologice, puţin numeroase, conclud asupra normalităţii mușchiului (76, 80).

Fenomene hipertrofice generalizate sau localizate sînt descrise în zonele topografic corespondente în cursul *nevritelor* sau al leziunilor traumatice ale nervilor (21, 80).

Hipertrofie musculară difuză a unui membru a fost semnalată în *siringomielie,* fără diminuarea forţei musculare (49).

În ceea ce priveşte influenţa inervaţiei asupra hipertrofiei musculare, sînt afecţiuni neurogene, ca amiotrofia spinală Kugelberg-Welander, unde hipertrofia musculară rezultă prin acţiunea compensatoare a UM restante (75). Pe de altă parte, teritoriile denervate prin leziuni pericarionale nu se mai hipertrofiază (95, 96).

Hipertrofii musculare se mai observă în afecţiuni neurologice diverse: idioţia, hemiatetoza, hemipareza, hemicorea cu hemihipertrofie.

3.3.4. Hipertrofiile musculare în afecţiunile miogene

Dintre bolile musculare, hipertrofia musculară apare cel mai evident în boala Thomsen, cuprinzînd întreaga musculatură a trunchiului, membrelor şi masticaţiei; de obicei însă sînt interesaţi cu predilecţie mușchii proximali ai membrelor, mai ales ai coapselor şi feselor. Se pare că la femei hipertrofia musculară este mai puţin exprimată decît la bărbaţi (18, 129). Forţa musculară nu este redusă, dar nici nu corespunde volumului mărit al mușchilor care pare să diminueze cu vîrsta.

Numeroase cazuri de hipertrofie musculară sînt descrise în cursul miozitelor posttraumatice, în special la nivelul moletului şi antebraţului şi în miozitele infecţioase (tifice), alergice şi toxice.

Hipertrofia musculară este frecventă în DMP Duchenne. Existenţa hipertrofiei nu echivalează însă cu această afecţiune, tot aşa cum lipsa ei nu o exclude. În tabloul clinic maximum-ul hipertrofiei marchează apogeul evoluţiei fenotipului, pentru ca în ultimul stadiu al bolii să dispară, fiind substituită de atrofie.

Hipertrofia musculară nu poate fi privită, în exclusivitate, ca o caracteristică a DMP Duchenne. S-au găsit hipertrofii sporadice la bolnavii cu DMP de centură, DMP facioscapulohumerală şi la vectoare de DMP Duchenne. Pe de altă parte, au fost descrise cazuri certe de DMP Duchenne fără hipertrofii.

Scanned with OKEN Scanner

Se pune întrebarea în ce măsură hipertrofia musculară din DMP reprezintă un caracter fenotipic condiţionat genetic, sau doar un fenomen determinat biomecanic (95, 96).

În cisticercoză au fost semnalate hipertrofii musculare mimînd pe cele distrofice (67, 104).

3.3.5. Hipertrofia musculorum „vera" [Spiller, 1913 citat după (112)]

Printre diversele varietăţi de hipertrofie musculară există cazuri de hipertrofie musculară criptogenetică, comportînd sau nu un deficit motor. Autonomia acestei hipertrofii musculare „adevărate" este discutabilă. În acest sens, Buscaino (15), revizuind 60 de cazuri publicate în literatură, le poate atribui miozitelor, flebitelor, nevritelor şi multor altor cauze; trei cazuri aparent criptogenetice, erau, însă, incomplet investigate.

Topografia este variabilă, ea putînd fi generalizată, localizată la nivelul unui hemicorp, a unei jumătăţi superioare sau inferioare a corpului, la un singur muşchi, sau la un grup de muşchi. O formă particulară este realizată de hipertrofia bilaterală a muşchiilor maseteri.

Forţa musculară poate fi normală, crescută sau scăzută. Durerile musculare nu sînt rare şi atunci cînd există au caracter de crampă sau durere la presiune. Reflexele ideo-musculare sînt prezente şi EMG normală. Uneori evoluţia pare stabilizată, alteori apar fenomene miotonice sau miopatice care tranşează reala apartenenţă clinică.

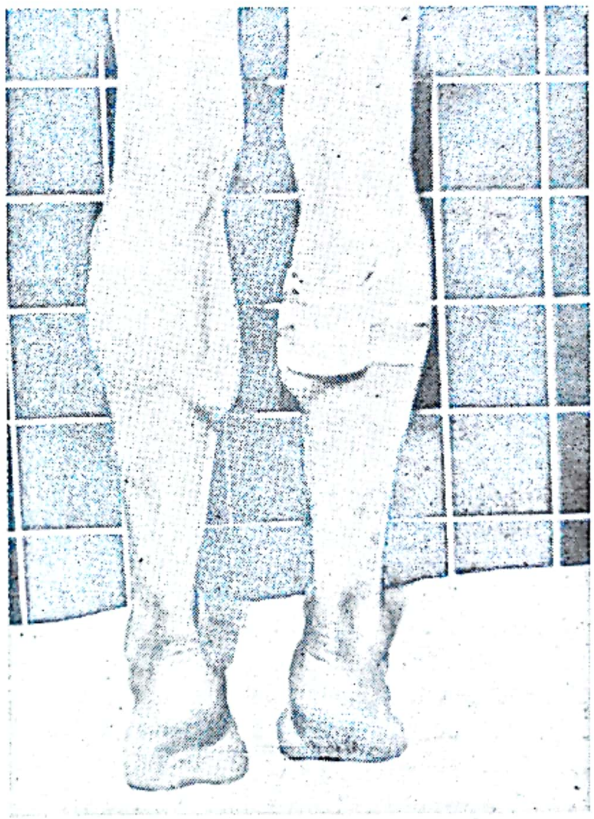


Fig. 3.6. — Hipertrofia muşchiului triceps sural (DMP X — recesivă benignă Becker-Kiener).

3.4. Fatigabilitatea

Instalarea unei oboseli patologice, de grade variabile, care se agravează prin repetarea mişcării, este caracteristică *miasteniei.*

O fatigabilitate similară se poate întîlni în muşchii afectaţi din cursul polimiozitei, dermatomiozitei, miopatiei carcinomatoase şi paraliziilor diskaliemice. În botulism sînt de asemenea prezente grade diferite de fatigabilitate (12).

În afecţiunile musculare cu evoluţie ondulantă sau cu manifestări paroxistice cu crize frecvente (mioglobinurii, paralizii periodice), pe fondul tulburărilor trofice se constată şi existenţa unei fatigabilităţi permanente reziduale.

Scanned with OKEN Scanner

Fenomenul invers, creşterea forţei musculare în timpul primelor contracţii care urmează inactivităţii, se poate evidenţia în sindromul miasteniform paraneoplazic Eaton-Lambert.

Fatigabilitatea trebuie diferenţiată de simpla oboseală atribuită scăderii forţei musculare şi de rigiditatea dureroasă apărute după exerciţii repetate şi intense (glicogenoze).

3.5. Sindromul miastenic

Miastenia este caracterizată clinic prin apariţia unei oboseli a muşchilor voluntari nemotivată de efort prelungit sau repetat, cu tendinţă la recuperare a forţei musculare după o perioadă de repaus tonic sau gestual şi ameliorare rapidă sub efectul substanţelor anticolinesterazice.

Oboseala musculară rezumă în general toată semeiologia clinică a afecţiunii. Primele mişcări pot fi normale, apoi forţa contracţiei musculare diminuă şi duce la o impotenţă funcţională de intensitate variabilă, de la o simplă oboseală obiectivată ergografic pînă la o stare pseudoparalitică. Mai puţin accentuată dimineaţa, mai evidentă seara, variabilă de la un moment la altul, această oboseală diferă de cea normală fiziologică, care nu apare brutal şi nu e absolut invincibilă (116).

Repartiţia topografică a fatigabilităţii este un element important. Toţi muşchii striaţi pot fi afectaţi, însă interesarea electivă a muşchilor cu inervaţie bulbară, a muşchilor cervicali şi muşchilor centurilor este caracteristică.

Localizarea cea mai tipică, uneori unică, este musculatura oculară extrinsecă, notîndu-se ptoză palpebrală unilaterală sau bilaterală variabilă şi asimetrică (80% din cazuri), şi care în formele uşoare apare numai la expunerea la soare, iar în formele grave obligă bolnavul să-şi încline capul pe spate. Semnul paradoxal Garcin (42) constă în apariţia unei ptoze la ochiul sănătos atunci cînd se face ocluzia mecanică a ochiului primitiv ptozic.

Pot apărea toate tipurile de paralizie oculară simulînd paralizii de funcţie, cel mai des *fiind asimetrice.*

Diplopia variabilă cu fatigabilitatea muşchiului interesat apare la lectură sau la fixarea unui obiect. Mişcările de lateralitate sînt mai limitate decît cele de verticalitate.

Uneori se realizează oftalmoplegie completă care este apanajul formelor grave. Musculatura intrinsecă a ochiului nu este interesată (127); totuşi s-a semnalat o epuizare a contracţiei pupilare la stimulări repetate cu midriază unilaterală sensibilă la prostigmină.

Triada simptomatică: pupile normale, oftalmoplegie, ptoză palpebrală este caracteristică miasteniei.

Nistagmus vertical paretic a fost semnalat la pacienţii miastenici (70).

Aspectul feţei este straniu disociat de pareza muşchilor faciali: ştergerea ridurilor, buzele întredeschise, ochii semiînchişi, eventuala cădere a mandibulei conferă miastenicului un facies caracteristic somnolent, contrastînd uneori cu aspectul crispat vizibil cînd încearcă să corecteze ptoza prin contracţia muşchilor frontali. În formele grave, rictusul şi fluieratul sînt imposibile.

Oboseala orbicularilor pleoapelor nu lipseşte practic niciodată; ea trebuie să fie căutată apreciind capaci-

Scanned with OKEN Scanner

tatea de rezistenţă la deschiderea pleoapelor (20).

Atingerea muşchilor maseteri se traduce prin dificultate la masticaţie mai ales la sfîrşitul mesei şi căderea mandibulei, care trebuie susţinută cu mîna.

Tulburările de deglutiţie sînt frecvente, operaţia fiind dificilă, cu refluarea nazală a lichidelor şi posibilitatea apariţiei complicaţiilor respiratorii în formele severe. Vizualizarea defectului de motricitate faringiană se poate face radioscopic cu substanţă de contrast, bariul stagnînd în sinusul piriform.

Tulburări de articulare şi de fonaţie, cu voce nazonată, care se stinge progresiv pe parcursul vorbirii, se observă în cursul zilei în formele grave.

În teritoriile spinale, muşchii cervicali sînt cel mai frecvent afectaţi, cu căderea capului înainte prin oboseala muşchilor extensori, sau se poate obiectiviza fatigabilitatea prin diminuarea progresivă a rezistenţei opuse la apăsarea frunţii sau gîtului.

La nivelul membrelor, atingerea este mai puţin constantă (30% din cazuri), muşchii centurilor şi muşchii proximali fiind cu predilecţie interesaţi. La membrele superioare, extensorii sînt preferenţial fatigabili, pacienţii avînd dificultăţi în menţinerea braţelor în aer, de ex. pentru a se pieptăna şi ridicarea treptată a braţelor la orizontală. La membrele inferioare, flexorii sînt mai afectaţi, poziţia ghemuită fiind dificilă, urcarea scărilor greoaie şi căderile frecvente, prin derobări în timpul mersului prelungit şi rapid, mers care poate deveni legănat, pseudomiopatic.

Muşchii extremităţilor distale ale membrelor sînt mult mai rar fatigabili, în unele forme difuze, cu diminuarea forţei de prehensiune şi modificarea scrisului.

Interesarea musculaturii respiratorii (intercostali, abdominali, diafragm) este un factor de gravitate, de intensitatea ei depinzînd prognosticul vital imediat al cazului. Pot apărea manifestări respiratorii foarte grave traduse prin accese de sufocare, dispnee, cianoză, anxietate. Lipsa de vigoare a tusei, dinamica toracică şi diafragmatică controlate radioscopic, modificările spirometrice (capacitatea vitală redusă) şi gazometrice arteriale sînt mijloacele prin care se poate depista şi combate la timp această periculoasă localizare topografică a miasteniei.

Tulburările cardiovasculare au o intensitate medie şi se manifestă prin fenomene sincopale cu hipotensiune arterială şi modificări ale undei T şi ale intervalului ST, ECG.

Tulburările digestive sînt rare şi constau în constipaţie sau diaree. În cursul formelor grave, sfincterele externe sînt uneori atinse, însă fără cointeresarea sfincterelor netede.

În principiu nici o tulburare senzitivă obiectivă nu acompaniază această simptomatologie pur motorie, care nu corespunde nici unei sistematizări neurologice.

Există uneori parestezii faciale, menţionîndu-se totodată o hipoestezie trigeminală tranzitorie sensibilă la prostigmină, sau tulburări senzoriale de tipul ageuziei (3).

Apariţia fenomenelor dureroase nu este rară. Dorsalgii sau lumbalgii pot apărea la sfîrşitul zilei şi se ameliorează la prostigmină. Algiile oculare sînt de asemenea descrise. Cefaleea occipitală a fost adesea menţionată de bolnavi, aceasta fiind probabil dependentă de efortul menţinerii capului. Astfel de forme dure-

Scanned with OKEN Scanner

roase pun probleme de încadrare nosologică în raport cu polimiozitele cu elemente miasteniforme (8, 9, 43).

S-a descris și diminuarea acuității auditive, prin fatigabilitatea mușchilor sistemului de transmitere al urechii medii.

Modificarea ROT este importantă. Reflexele sînt prezentate în cursul miasteniei, dar se epuizează repede putînd fi aparent abolite, în formele grave pseudoparalitice. ROT sînt frecvent abolite în cadrul sindromului miasteniform paraneoplazic.

Amiotrofiile interesînd predominant mușchii oculari, mușchii centurii scapulare și mușchii membrelor inferioare pun problema relației miastenie-miopatie (sindrom miopatic-miastenic), atunci cînd există.

Tulburările psihice sînt rare, cu excepția celor afective (stări depresive, labilitate afectivă și stări de anxietate).

S-au semnalat crize comițiale de tip *grand mal* sau *petit mal* (62, 99, 115). Stress-urile emoționale pot agrava sau precipita simptoamele miastenice la un număr important de pacienți, descriindu-se intensificarea bruscă a fatigabilității, cu o stare asemănătoare catalepsiei în emoții puternice sau agravarea simptoamelor la 24—48 de ore, după o situație conflictuală.

Din observarea bolnavilor miastenici nu a reieșit nici o dovadă că agravarea simptoamelor sub influența factorilor emoționali este inevitabil asociată cu miastenia, sau cu o anumită structură particulară a personalității premorbide (86).

3.6. Tonusul muscular

Hipotonia musculară reprezintă unul din cele mai precoce semne de afectare a UM.

Întrucît însă cele mai utile observații sînt furnizate de măsurarea forței musculare și de existența amiotrofiilor, aprecierea tonusului muscular este mai puțin importantă în stabilirea diagnosticului; în plus lipsa unei metode obiective precise de apreciere a tonusului muscular limitează valoarea semeiologică.

Examenul clinic al tonusului muscular constă în aprecierea consistenței mușchiului și a extensibilității sale pasive. Consistența poate fi testată prin palpare, prin mobilizarea laterală a maselor musculare care apar flasce în cazul existenței hipotoniei; extensibilitatea prin executarea de mișcări pasive, fiziologic posibile, la nivelul articulațiilor, mișcările întîmpinînd o rezistență scăzută și avînd o amplitudine mărită în caz de scădere a tonusului muscular.

La inspecție, mușchiul hipoton apare lipsit de relief.

Hipertonia musculară este simplu de determinat palpatoriu și prin mobilizare pasivă.

Hipotonia musculară apare într-o multitudine de circumstanțe. Excluzînd hipotonia secundară afecțiunilor generale și leziunilor SNC, practic în totalitatea afectărilor UM, hipotonia este un simptom funciar.

O atenție specială o justifică miopatiile congenitale, grup eterogen de afecțiuni a căror simptomatologie este dominată de hipotonia musculară, inconstant asociindu-se amiotrofii simetrice, predominant rizomelice și limitarea motilității ac-

Scanned with OKEN Scanner

tive. În absența sindromului artrogripotic, consecutiv hipotoniei apare o mobilitate pasivă exagerată la nivelul articulațiilor amintind păpușile de cîrpă („floppy baby"). Din punct de vedere evolutiv se constată o mare varietate de la aspectele cele mai benigne pînă la cele mai severe.

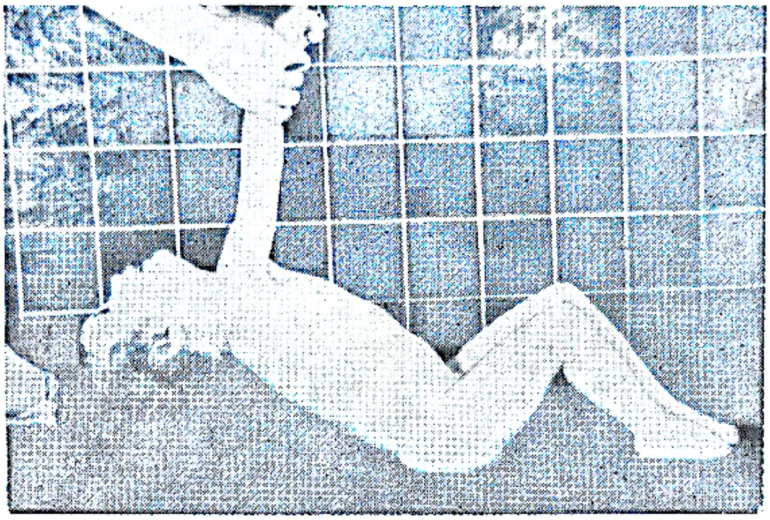


Fig. 3.7. — Copil hipoton cu cap balant (boala Werdnig-Hoffmann).

Există cazuri de miopatii congenitale cu evoluție favorabilă (hipotonia congenitală benignă Walton, miastenia tranzitorie) alteori staționară (nemaline myopathy, central core disease, miopatia centronucleară-miotubulară) sau cu evoluție malignă (5, 24, 28, 46, 77, 79, 114).

Hipotonia congenitală benignă Walton grupează cazurile caracterizate prin evoluție favorabilă, cu însănătoșire ulterioară completă sau cu menținerea unui deficit de forță și hipotonie neprogredientă tot restul vieții (5). Încadrarea nosologică a acestor cazuri este dificilă deoarece nu s-au putut pune în evidență modificări lezionale în mușchi, nerv sau măduvă. S-a sugerat ca patogenie o întîrziere în mielinizarea fibrelor circuitului γ (48).

O altă variantă benignă a fost descrisă de Batten și Turner (132). Calificativul de benign este justificat de faptul că dintr-o fratrie de 13 indivizi, dintre care șase afectați, examinați inițial de Batten (1903), [citat după (132)], trei au fost reexaminați de Turner și Less (1962) fără să se constate modificări ale tabloului clinic.

Termeni ca „boala Oppenheim" sau ..hipoplazia musculară generalizată Krabbe" sînt atribuiți unor categorii nosologice fictive, actualmente fiind abandonați. Cazurile descrise sub aceste denumiri au fost personalizate numai pe considerente clinice, fără a beneficia de precizările indispensabile oferite de metodele actuale de explorare, singurele care pot asigura un diagnostic de certitudine.

Hipertonia musculară este doar ocazional predominant de origine musculară, apărînd în caz de prelungire a contracției musculare inițiate de un efort voluntar, spre exemplu,

Scanned with OKEN Scanner

în miotonie, sindromul McArdle, mioglobinurii paroxistice, sindromul Stiff-man (omul rigid) (87), tulburări în metabolismul carnitinei (32, 69, 136), spasmofilie şi are de obicei un caracter tranzitoriu.

3.7. Modificările de reflexe

3.7.1. Reflexele osteotendinoase (ROT)

În patologia UM, modificarea reflectivităţii osteotendinoase este indicatorul interesării pericarionului, a căilor eferente sau a muşchiului ca organ efector.

3.7.1.1. Hiporeflexie sau areflexie osteotendinoasă

Atenuarea răspunsului reflex apare în:

Afecţiuni ale NMP prin leziune selectivă pericarională (poliomielita anterioară acută, amiotrofii spinale degenerative).

ROT sînt păstrate uneori în contrast cu gravitatea atrofiilor şi a deficitului de forţă musculară, probabil datorită supravieţuirii UM restante şi a hiperdimensionării lor.

Afecţiuni ale NMP cu leziuni asociate depăşind cornul anterior (mielite, tumori, traumatisme medulare, siringomielie).

Afecţiuni radiculare (compresiuni radiculare, tumori extramedulare) în care se poate aboli numai un singur reflex. În poliradiculonevrite există o areflexie simetrică.

Afecţiuni ale căilor nervoase eferente (neuropatii periferice) şi lezarea căilor aferente sînt urmate de abolirea ROT.

Fenomenul apare precoce în nevrite, multinevrite, traumatisme ale nervilor în care se notează abolirea unui singur reflex. În PNP abolirea de reflexe este bilaterală, simetrică, predominent la nivelul membrelor inferioare.

Afecţiuni ale joncţiunii neuromusculare. În sindromul miastenic paraneoplazic ROT sînt abolite precoce, fapt util în distincţia faţă de miastenia boală, în care sînt păstrate mult timp.

Afecţiuni primitive ale muşchiului. În DMP pierderea ROT tinde să urmeze strîns gradul amiotrofiilor, persistînd în general timp mai îndelungat decît reflexele ideomusculare.

Diminuarea generală a reflexelor poate apărea în diferite situaţii: indivizi normali, modificări endocrine (mixedem), modificări ionice (hipokaliemii).

3.7.1.2. Hiperreflexie osteotendinoasă

Există situaţii în care coexistă leziuni ale cornului anterior medular cu leziuni ale fasciculelor piramidale, în care ROT pot fi exagerate chiar în teritoriile cu amiotrofii, ca de exemplu în SLA. Comportarea ROT rezultă din raportul:

$$\frac{\text{Leziuni NMP/hiporeflexie OT}}{\text{Leziuni NMC/hiperreflexie OT}} \quad (118).$$

Se mai notează o exagerare a ROT în stadiul incipient al unor polinevrite, în compresiuni radiculare (hernie de disc etc.), în modificări ionice (hipocalcemii) şi endocrine (tireotoxicoze).

Reapariţia ROT în forma pseudopolinevritică a SLA este de extremă valoare diagnostică.

Scanned with OKEN Scanner

3.7.2. Reflexele ideomusculare

Contracţia care apare în muşchiul scheletal la percuţia directă constituie reflexul ideomuscular.

Contracţia fasciculului muscular poate fi neobişnuit de rapidă şi viguroasă în condiţiile hiperexcitabilităţii neuromusculare (spasticitate, hipocalcemie, tireotoxicoză).

Contracţia poate fi rapidă, dar relaxarea întîrziată (miotonie, amiotrofii neurogene).

Atît contracţia cît şi relaxarea sînt încetinite (mixedem).

Diminuarea şi abolirea reflexelor în DMP, amiotrofii neurogene cronice severe (13), miozite.

Fenomenul de mioedem, semnalat în boli cașectizante (tuberculoza, malabsorbţia) (101), este un relief persistent care apare după percuţia directă a muşchiului, fiind electric silenţios.

Tabelul XI

Patogeneza modificărilor excitabilităţii neuromusculare

	Hipoexcitabilitate	Hiperexcitabilitate		
	Topografie lezională			
	Placă motorie	Sarcolemă		Sistem γ
Miastenie	+	—	—	—
Denervare acută	—	—	+	—
Tetanie	—	—	+	—
Miotonie	—	—	+	—
Denervare cronică	—	+	—	—
DMP	—	+	—	—
Spasticitate	—	—	—	—
Tetanos	—	—	—	+

3.7.3. Reflexul cutanat plantar

Este prezent în flexie, în afecţiunile musculare. Rareori au fost semnalate cazuri de DMP Duchenne cu răspuns aparent în extensie, „pseudo-Babinski“ prin afectare periferică inegală a cuplului flexori-extensori. Existenţa unor răspunsuri plantare în extensie, la bolnavi cu amiotrofii, ridică suspiciunea unei afectări supraspinale sau cea de atrofie musculară asociată cu afectarea fasciculului piramidal (39).

3.8. Mişcări spontane

Două forme asemănătoare de mişcări spontane pot fi observate în bolile neuromusculare: fasciculaţia şi miokimia.

3.8.1. Fasciculaţiile

Fasciculaţiile sînt contracţii nedureroase şi vizibile ale unei UM, fără a determina deplasări ale segmentelor. Apar adesea în secvenţe neregulate de 3—5/sec., separate de un interval liber de secunde sau zecimi de secunde. Se deosebesc de contracţia unei singure fibre musculare (fibrilaţie) care este detectabilă numai EMG şi de *tremor*, *mioclonus*, *mişcări coreice* sau alte mişcări fără legătură cu bolile UM.

Sediul fasciculaţiilor este variabil, precedînd de obicei apariţia atrofiei. Într-o amiotrofie intensă şi veche fasciculaţiile nu se mai observă. Ele se văd mai bine în muşchii superficiali, iar apariţia lor poate fi indusă prin percutarea sau ciupirea

Scanned with OKEN Scanner

mușchiului. Testul cu prostigmină (proba Welander) are valoare în diagnosticul amiotrofiei neurogene: injectarea subcutană a drogului potențează apariția fasciculațiilor, sau în cazul că ele existau le mărește intensitatea (92).

Fasciculațiile survin în leziunile neuronilor motori medulari, dar pot fi induse și la individul fără leziuni pericarionale prin administrarea de droguri anticolinesterazice; în acest caz, contracția fasciculară apare cînd mușchiul este incomplet relaxat și semnifică supradozajul. Fasciculația este un semn prețios în diagnosticul bolilor NMP (39) fiind în general absentă în afecțiunile mușchiului (141). Este văzută rar în miopatia tireotoxică (98) și în polimiozită (54). Absența ei totuși nu exclude lezarea NMP, dar atunci cînd există și se încadrează într-un complex simptomatic, reprezintă un argument de valoare pentru o leziune pericarională.

Fasciculații spontane benigne apar la subiecții normali în special la plante și la mușchii mici ai mîinilor, în circumstanțe foarte variate: expunere prelungită la frig, efort muscular etc. Ca aspect clinic nu se deosebesc de tipul patologic, dar apar numai după mișcare sau contracție puternică și nu sînt asociate cu scăderea forței musculare. Există însă diferențe EMG.

Mai puțin comune sînt fasciculațiile ce apar în leziunile radiculare, inflamatorii sau compresive, ori în cazurile de neuropatie periferică sau sirinxomielie. În astfel de situații caracterul lor este diferit, ele cuprinzînd fascicule musculare largi și tind să apară repetitiv la nivelul aceluiași fascicul în timpul contracției maximale, dar nu și în timpul relaxării complete. Corespondentul lor EMG îl reprezintă potențialele gigante.

3.8.2. Miokimia

Miochimia este o contracție musculară lentă, spontană și prelungită a unei largi populații de fibre musculare, care din punct de vedere clinic apare ca o ondulație vermiculară, adesea pe axul fibrelor.

În cazurile atipice, diferența între o singură contracție a fasciculului muscular care este responsabilă de fasciculație și reacția tetanică din miokimie este tranșată numai EMG.

Miokimia reprezintă simptomul dominant în trei circumstanțe:

Miokimia benignă, impropriu zisă „fasciculație" ce cuprinde pleoapa superioară sau mușchii membrelor și care este aparent similară fasciculațiilor benigne, menționate anterior.

Forma generalizată, rară, care poate fi familială (30) și asociată cu crampe, hiperhidroză, contracții de tip miotonic și atrofie musculară (37, 40, 47, 59). În acest caz, contractura evidentă și relaxarea lentă, care se întîlnesc la mușchii mici ai mîinii, se ameliorează clinic și EMG prin administrarea medicamentelor stabilizante ale sarcolemei. Această formă pare a fi condiția care a determinat denumirea de „neuromiotonie" și pe care Isaacs (1964) a descris-o ca „sindrom de activitate continuă a fibrei musculare și spasm" (16, 106). Astfel de activitate se abolește prin blocarea farmacologică neuromusculară, dar nu și prin blocarea nervilor proximali, ceea ce sugerează că fenomenul își are originea în partea distală a UM.

Sindromul se poate asocia neuropatiei periferice (142). Cele mai multe cazuri sînt sporadice și de etiologie incertă, dar debutul, în două cazuri publicate, a fost indus de ierbicide (acid diclorfenoxiacetic)

Scanned with OKEN Scanner

(139) recunoscute ca agenți miotonizanți, sau de alcoolism (144).

Varietatea episodică de miokimie cuprinde o hemifață și poate apărea în scleroza multiplă (51), sau ca fenomen izolat (84).

3.8.3. Spasmul clonic facial

Spasmul clonic facial este o contracție recurentă a unei părți sau a întregii musculaturi inervate de un nerv sau de către o ramură nervoasă facială. Rareori este bilateral. Mișcarea, stereotipă în formă, dar neregulată este în acest fel diferențiabilă de mișcările din coree și de diskinezia facială. Ticul facial sau spasmul habitual este similar dar mai puțin frecvent repetat. Tetania, tetanosul sau blefarospasmul, dat de iritația oculară sau spasticitatea facială, trebuie de asemenea diferențiate.

Spasmul hemifacial este o condiție incurabilă, întîlnită adesea în decada a cincea de viață. Patogeneza sa este obscură și se crede că ar fi consecința unor leziuni iritative ale nervului sau ale nucleilor faciali (140). Uneori apare în herpesul geniculat.

3.9. Retracțiile musculotendinoase

Retracțiile musculotendinoase apar în numeroase boli neuromusculare. Ele sînt rezultatul unui proces de atrofie și transformare fibroasă treptată a fibrelor musculare, începînd de la inserția lor tendinoasă.

Reversibile inițial, prin manevre repetate de întindere sînt dificil de tratat mai tîrziu, cînd se instalează fibroza. Sînt facilitate, de obicei, de o afectare inegală a doi mușchi antagoniști ce acționează la același nivel articular. Astfel, poziția de *varus* este efectul predominanței sistemului rotator intern al piciorului, retracția ischio-gambierilor fiind consecința diminuării forței mușchilor cvadricepși în raport cu mușchii ischio-gambieri.

Retracțiile există în majoritatea formelor de DMP, în particular în DMP Duchenne, unde retracția sistemului musculotendinos, triceps sural — tendon Achille, reprezintă o importantă sursă de dificultate la mers chiar în stadii incipiente, cînd forța musculară nu este încă diminuată de procesul miopatic. În sta-

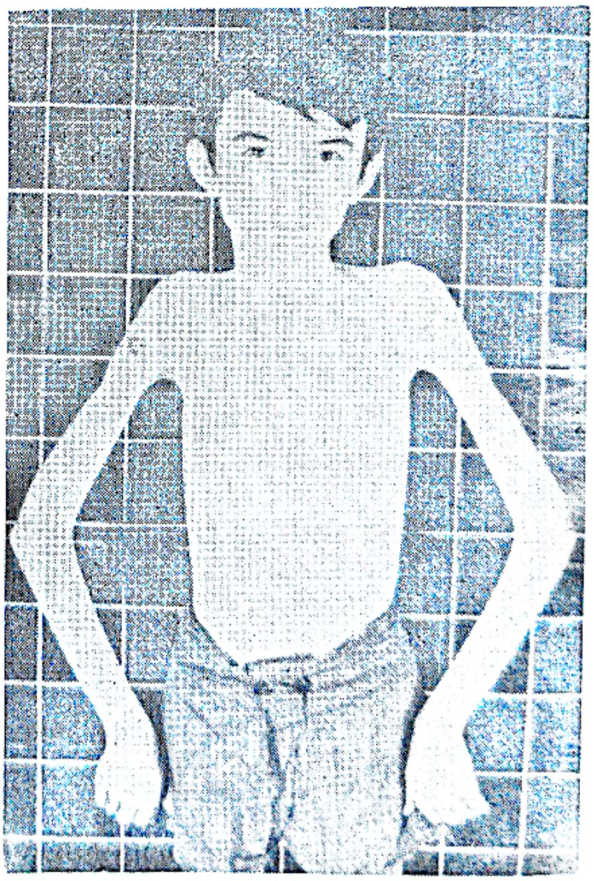


Fig. 3.8. — Retracții tendinoase la niveluri articulare multiple (DMP retrahens).

diile tardive ale DMP, retracţiile musculotendinoase se instalează la multiple nivele, mai ales după imobilizare, intensitatea lor depinzînd şi de poziţia pe care o păstrează pacientul în pat.

S-au descris forme particulare de DMP în care bolnavii sînt aproape „sudaţi" prin retracţii multiple (DMP retrahens) (5, 7).

Retracţii multiple la nivelul membrelor se întîlnesc în *artrogripoza multiplă congenitală*, mai frecvent interesate fiind articulaţiile tibio-tarsiene, coxo-femurale, genunchiului, pumnului, cotului şi umărului. Ele pot apărea ca sechele după poliomielită acută, unde se dezvoltă rapid în decurs de cîteva săptămîni, chiar la muşchi surprinzător de discret afectaţi funcţional, dar cel mai adesea survine tardiv (miozită cronică fibroasă).

În neuropatiile cronice, polimiozitele cronice, retracţiile sînt de asemenea prezente. În mioscleroza progresivă ele sînt cauza majoră a disabilităţii.

Deformarea piciorului, aşa-numitul „picior Friedreich" este un picior scobit cu hiperextensia degetelor, în special a halucelor, la baza lor şi flexia ultimelor falange, aspect denumit „degete în ciocan" şi cu tendoanele extensorilor evidente, la care într-un stadiu tardiv, se adaugă şi o poziţie de *ecvino-varus*.

3.10. Simptome şi semne din partea nervilor cranieni

3.10.1. Nervul optic

În patologia UM se pot observa următoarele aspecte lezionale:

3.10.1.1. Atrofia optică

Atrofia optică a fost descrisă în afecţiuni familiale, în care aceasta este probabil primitivă, în contextul afectării degenerative a diverselor structuri ale SN, inclusiv retina şi nervii optici (unele cazuri de Friedreich).

3.10.1.2. Retinita pigmentară ereditară

Maladia este transmisă autosom dominant, mai rar autosom recesiv. Se asociază deseori cu surditate de percepţie şi cu epilepsie. Papila este palidă, de culoare gălbuie ceroasă şi cu vasele de calibru redus. Bolnavul acuză hemeralopie şi diminuarea concentrică a cîmpului vizual. Retina prezintă la periferie o pigmentare fină ca o reţea de păianjen.

Retinita pigmentară se mai întîlneşte în boala Refsum, sindromul Laurence-Moon-Biedl, asociată unor miopatii oculare şi a β-lipoproteinemiei.

3.10.2. Nervii oculo-motori

Mişcările oculare coordonate sînt controlate de mecanisme complexe. Aceste mişcări pot deveni deficitare fie datorită unor cauze centrale care afectează conexiunile supranucleare sau neuronii nucleilor oculomotori, fie datorită unor leziuni periferice care afectează nervul oculomotor, joncţiunea neuromusculară sau musculatura tributară.

Scanned with OKEN Scanner

Paralizia muşchilor oculari se numeşte oftalmoplegie şi poate fi externă (interesînd doar muşchii oculari extrinseci), internă (paralizia muşchilor pupilari şi ciliari), sau totală (externă şi internă).

Diagnosticul topografic trebuie să delimiteze:

3.10.2.1. Tulburările motilităţii oculare de origine supranucleară

Acestea sînt totdeauna bilaterale, simetrice şi nu se însoţesc de diplopie, axele oculare rămînînd paralele.

3.10.2.2. Oftalmoplegia nucleară

Afecţiunea poate fi unilaterală, deseori însă este bilaterală, iar în acest caz leziunile sînt asimetrice, nucleii şi implicit muşchii corespunzători fiind afectaţi inegal. Avînd în vedere că nervul oculomotor extern inervează un singur muşchi, o leziune izolată a nucleului său poate fi deosebită de o leziune tronculară doar prin fenomenele asociate. Existenţa unei leziuni nucleare a nervului patetic nu a fost probabil verificată pînă în prezent (12). Paralizia bilaterală de intensitate variabilă a muşchilor oculari, asociată sau nu cu oftalmoplegie internă, poate simula leziunea trunchiului nervului oculomotor comun, în care însă de regulă toţi muşchii inervaţi de acest nerv sînt afectaţi în egală măsură.

3.10.2.3. Oftalmoplegiile prin leziuni periferice

Leziunile la nivelul joncţiunii neuromusculare sau ale muşchiului intrinsec sînt de regulă bilaterale, simetrice şi nu afectează toţi muşchii în egală măsură, pareza neconformîndu-se schemei de afectare a unuia sau mai multor nervi. Vîrsta de debut, anumite caracteristici evolutive, contextul clinic general, testele farmacologice, EMG, biopsia musculară oculară permit diagnosticul acestui grup de oftalmoplegii (tabelul XII).

Tabelul XII

Teste utile în evaluarea cazurilor de oftalmoplegie externă (modificat după Rowland 1975)

Răspunsul la medicamente colinergice (neostigmină, edrofoniu).

Răspunsul la d-tubocurarină (16 mg/kilocorp, administrat în doze fracţionate la 2 minute, 8 doze, cu mare precauţie).

Răspunsul potenţialului de acţiune evocat la muşchii membrelor prin stimularea repetitivă (10 cicli/sec.).

Proteinele şi γ-globulinele în L.C.R.

Acidul fitanic, colesterolul, β-lipoproteinele, LATS, anticorpi antitiroidieni, T_4, anticorpi antimuşchi, γ-globulinele în ser.

Fixarea iodului radioactiv, înainte şi după ingerarea de T_4, 50 μg, timp de 8 zile, reflexograma achiliană.

Biopsia musculară (din musculatura extrinsecă şi din muşchii membrelor) pentru examen histochimic; determinarea glicogenului muscular.

EMG muşchilor oculari şi a membrelor.

VCM şi VCS.

Examinarea altor membri din familie.

La bolnavii cu retinită: EMG, ERG, anticorpi antitoxoplasmici, investigaţii virusologice, examinarea hematiilor pentru acantocite.

Un element important pentru determinarea naturii neurogene sau miogene a oftalmoplegiei este comportarea pupilei, în sensul că oftalmoplegia externă asociată cu tulburări ale motilităţii pupilare (oftalmoplegie internă) este sigur neurogenă, respectarea pupilei fiind compatibilă cu ambele mecanisme patogenice [(sindromul Guillain-Barré (44), oftalmoplegia diabetică (45, 146), miopatii şi miozite oculare)].

În cadrul oftalmoplegiei externe, probleme deosebite ridică *ptoza palpebrală*. La ridicarea pleoapei supe-

Scanned with OKEN Scanner

rioare participă doi mușchi: ridicătorul pleoapei superioare, inervat de perechea a III-a și mușchiul palpebral Müller, porțiune din mușchiul neted al orbitei, inervat de simpaticul cervical. Închiderea ochilor se face cu ajutorul mușchiului orbicular al pleoapelor, inervat motor de nervul facial.

Ptoza pleoapei superioare poate fi un rezultat al paraliziei fie a ridi-

Fig. 3.9. — Ptoză palpebrală, hiperacțiunea mușchiului frontal (miozita oculară).

cătorului pleoapei superioare, fie a mușchiului neted al orbitei, ptoza consecutivă ineficienței mușchiului neted fiind relativ ușoară.

O paralizie totală a ridicătorului pleoapei superioare determină închiderea completă a ochiului respectiv. Diferențierea între o ptoză produsă de leziunea simpaticului și cea determinată de pareza ridicătorului pleoapei superioare, se poate face observîndu-se reacția pleoapei în cursul ridicării voluntare a globului ocular de către bolnav. În mod normal, ridicarea pleoapei superioare apare ca o mișcare asociată celei de ridicare a globilor oculari. În ptoza de origine simpatică amplitudinea acestei mișcări asociate este normală, în cea dată de leziunea ridicătorului pleoapei superioare este limitată. În plus, ptoza de origine simpatică coexistă frecvent cu mioza și enoftalmia (sindromul Claude Bernard-Horner).

Bolnavii cu ptoză palpebrală compensează de obicei printr-o hiperacțiune a mușchiului frontal. Acest mușchi se contractă în mod normal sinergic cu ridicătorul pleoapei superioare, iar în cazul paraliziei acestuia, efortul crescut depus de bolnav pentru a ridica pleoapa afectată determină și o contracție susținută a mușchiului frontal.

Sindromul de oftalmoplegie externă progresivă ridică probleme serioase de diagnostic, și are următoarele caractere clinice (100):

— ptoză și imobilitate progresivă a globilor oculari;

— mușchii afectați sînt inervați de mai mulți nervi;

— apariția este bilaterală;

— pupila este respectată;

— nu există răspuns la medicamente anticolinesterazice;

— progresia este lentă, fără remisiuni sau exacerbări acute;

— nu există semnele unei afectări tiroidiene sau ale unei distrofii miotonice (ultimele trei criterii sînt subsidiare, pentru a exclude afecțiuni recunoscute ca apte să determine sindromul).

Scanned with OKEN Scanner

În DMP oculare, oculofaringiene, oculodistale şi distrofia miotonică, parezele oculare sînt precedate invariabil de ptoză, iar diplopia apare rareori. Solicitarea tonică antigravifică permanentă a ridicătorului pleoapei superioare, explică afectarea sa preferenţială.

Tabelul XIII

Sugestie de clasificare a oftalmoplegiilor externe progresive (100)

Sediu incert

Oftalmoplegia şi ptoza, forme congenitale şi tardive, sporadice şi genetice:
— oftalmoplegie izolată;
— ptoză izolată.

Miopatii oculare

Muşchii oculari şi muşchii inervaţi de alţi nervi cranieni:
— distrofia musculară oculofaringiană (genetică);
— miopatia oculofaringiană (sporadică).
Muşchii oculari şi proximali ai membrelor.
Muşchii oculari şi distali ai membrelor.
Distrofia musculară miotonică.
Miopatia miotubulară sau centronucleară.
Oftalmoplegie, stocaj de glicogen şi mitocondrii anormale.
Oftalmoplegia din boala Graves.
Eutiroidiană, hipotiroidiană, hipertiroidiană.
Miozita oculară.
Ptoza sau oftalmoplegia congenitală miopatică:
— deficit de forţă la membre (slăbiciunea membrelor);
— inserţie anormală de muşchi oculari;
— fibroza muşchilor oculari;
— cîteva cazuri în sindromul Möbius.

Tulburări ale joncţiunii neuromusculare

Miopatia oculară sensibilă la curara.
Miastenia.

Oftalmoplegii denervative

Anomalii nucleare şi supranucleare:
— Congenitale: sindromul Möbius, oftalmoplegie izolată.
— Oftalmoplegie cu mielopatie sau encefalopatie cu debut tardiv: retardare mintală; ataxii ereditare; paraplegia spastică ereditară; afecţiuni multisistemice ereditare; distonia musculorum deformans; a-β-lipoproteinemia (Bassen-Kornzweig); sindromul bulbar supranuclear progresiv (Steele-Richardson-Obszewski).
— Oftalmoplegie cu afectarea motoneuronului: atrofie musculară spinală infantilă (Werdnig-Hoffmann); atrofie musculară spinală juvenilă care simulează distrofia musculară (Wohlfart-Kugelberg-Welander).
— Oftalmoplegie, retinită, cardiopatie şi afecţiune neurală (Kearns-Sayre-Daroft).

Neuropatii periferice.

Miastenia trebuie luată în consideraţie ori de cîte ori diagnosticul pare nesigur. Este caracteristică variabilitatea simptomatologiei în decursul aceleiaşi zile, cu accentuare seara şi variaţiile de la o zi la alta. Menţinerea privirii plafonate timp de un minut va induce de obicei în astfel de cazuri o oarecare ptoză, dar chiar şi în absenţa pozitivităţii acestui test, trebuie încercată întotdeauna proba cu prostigmină sau edrofoniu.

Oftalmoplegia tiretoxică este diagnosticată de obicei prin concomitenţa altor semne endocrine. Ea poate apărea şi în absenţa exoftalmiei, care trebuie totuşi investigată exoftalmometric. Deficitul de forţă afectează totdeauna muşchii ridicători şi abductori bilaterali, iar în cazurile cu exoftalmie se însoţesc de retracţia pleoapei superioare. Conjunctivele sînt edematiate şi ulterior congestionate. Testele funcţionale tiroidiene sînt indispensabile pentru diagnosticarea acestei categorii de oftalmoplegie.

Oftalmoplegie exoftalmică bilaterală poate apare şi în cazuri de eutiroidie (105).

În acest capitol trebuie amintit şi sindromul Holmes-Adie, caracterizat prin pupilotonie (contracţie pupilară foarte leneşă la lumină şi convergenţă), abolirea unuia sau a

Scanned with OKEN Scanner

mai multor reflexe osteotendinoase la membrele inferioare, de obicei însă a celor achiliene şi tulburări vegetative. Majoritatea cazurilor sînt sporadice, un număr mic sînt probabil ereditare, autosom dominante sau recesive. În rest s-a invocat ca etiologie alcoolismul cronic, adenomul hipofizar, parkinsonismul postencefalitic, difteria, herpesul zoster oftalmic, anemia pernicioasă, pelagra, traumatisme, nevrita hipertrofică.

Nu rareori sindromul este descoperit întîmplător, iar în 80% din cazuri este unilateral. Ocazional se însoţeşte de ROT normale. Se observă aproape în exclusivitate la sexul feminin şi de obicei la vîrsta adultului tînăr. Cazurile congenitale sînt foarte rare, cu patogenie încă incertă (11).

3.10.2.4. Oftalmoplegiile determinate de cauze locale

Diagnosticul diferenţial al oftalmoplegiilor trebuie să ţină cont şi de oftalmoplegiile determinate de cauze locale: leziuni orbitare expansive; fibroza muşchiului drept extern, care determină o limitare a abducţiei ochiului afectat asociată cu ptoză şi enoftalmie în timpul adducţiei, cunoscută ca sindrom Duan, care poate fi unilateral sau bilateral (41) şi altele.

3.10.3. Nervul trigemen

Muşchii masticatori, care pot fi implicaţi tardiv în cursul a numeroase boli musculare, sînt deseori afectaţi în stadiile precoce ale miastteniei, în care manevra bolnavului de a-şi susţine mandibula cu mîna sugerează frecvent diagnosticul.

În distrofia miotonică, atrofia muşchilor temporali şi maseteri, cu mandibula căzută caracteristic, contribuie la aspectul tipic al faciesului.

3.10.4. Nervul facial

În patologia UM se pot observa:

3.10.4.1. Paralizii periferice

Paraliziile periferice apar prin leziunea fie a neuronilor motori din nucleul de origine, fie a trunchiului nervos. În acest tip lezional, fiind distrusă calea comună finală, sînt afectate în egală măsură toate formele de mişcări faciale (voluntare şi emoţionale), iar de regulă muşchii faciali superiori şi inferiori sînt egal deficitari. Paraliziile apar în leziuni intrapontine (ale nucleului de origine şi ale fibrelor eferente) — fiind însoţite de obicei de semne din partea structurilor învecinate, şi în leziunile extranevraxiale, ale nervului.

Leziuni degenerative acute şi cronice ale nucleilor de origine, asociate de obicei cu alte leziuni nucleare la nivel bulbar, se întîlnesc în siringobulbie, poliomielită, paralizie de tip Landry, sindrom Guillain-Barré, sarcoidoză.

Paralizii faciale uni- sau bilaterale pot apărea ocazional şi ca o anomalie congenitală în cadrul *sindromului Moebius*. Diplegia facială este asociată des de tulburări ale nervilor oculo-motori şi ale altor nervi cranieni, inclusiv trigemenul senzitiv; de asemenea, relativ frecvent, aceasta coexistă cu anomalii scheletice şi musculare. Sindromul Moebius a fost descris familial, de obicei cu transmitere dominantă.

Nervul facial poate fi afectat în traiectul său extranevraxial în paralizia facială recidivantă familială

Scanned with OKEN Scanner

(122); se pare că şi paralizia facială idiopatică (paralizia Bell) este o afecţiune ereditară cu transmitere fie autosom-dominantă, fie autosom-recesivă, factorii predispozanţi fiind anomalii ale canalului nervului facial, ischemia sau infecţia zosteriană (4).

În sindromul Melkerson-Rosenthal (paralizie recidivantă de nervi cranieni prodominent a nervului facial, mai rar a perechii IX şi X, cu edem facial recidivant mai des la buzele superioare, şi limbă plicaturată), majoritatea cazurilor sînt sporadice; există uneori însă indicii ale unei determinări genetice (63).

Drept hemiatrofie facială progresivă a fost descrisă o atrofie ereditară a feţei care debutează deseori cu o „sclérodermie en coup de sabre" pe linia mediană a feţei şi frunţii. Se atrofiază şi oasele şi cartilajele zonale, semnalîndu-se de asemenea o hemiatrofie cerebrală. Deseori se observă un sindrom Claude Bernard-Horner homolateral şi tulburări ale motilităţii oculare ca şi crize de epilepsie jacksoniană contralateral sau epilepsie generalizată (2, 61).

Nevrita nervului facial poate apărea în cadrul unei PNP craniene.

3.10.4.2. Afectarea primară a muşchilor faciali

Aşa-numitul facies miopatic este prezent în majoritatea afecţiunilor musculare, diferenţele fiind mai mult de ordin cantitativ. În general bolnavul are un aspect „adormit", cutele feţei fiind şterse, iar mimica inexpresivă.

Cel mai net exprimat, acest facies miopatic defineşte DMP facioscapulohumerală: bolnavul încreţeşte dificil sau deloc fruntea, prezintă un deficit de forţă la închiderea pleoapelor sau chiar uşoară lagoftalmie, nu poate fluiera, nu-şi poate umfla obrajii, nu poate menţine aerul în gură sub presiune, are un rîs sau surîs „transversal". Buza superioară este deseori îngroşată pseudohipertrofic („buză de tapir"), dînd bolnavului un aspect particular. De asemenea, apar tulburări de vorbire, mai ales în articularea labialelor.

Fig. 3.10. — Facies miopatic cu buză de tapir (DMP facioscapulohumerală.).

Faciesului miopatic din miotonia distrofică i se asociază de obicei şi o oarecare ptoză palpebrală; diplegia facială accentuată şi buza superioară în formă de „accent circumflex" este însă caracteristică pentru miotonia distrofică congenitală.

Scanned with OKEN Scanner

În miopatiile oculare sînt interesaţi frecvent, într-o oarecare măsură, şi muşchii faciali.

Într-un stadiu avansat al DMP Duchenne, afectarea facială, deşi în general uşoară, este rareori absentă; deficitul în retractarea comisurilor bucale şi umflarea obrajilor sînt testele cele mai utile.

În miastenie, retractorii comisurilor bucale suferă mai precoce şi mai intens decît orbicularul buzelor.

Compromiterea muşchilor faciali survine rareori în polimiozită.

Un facies particular este descris în miopatia centronucleară: faţă alungită, ptoză şi oftalmoplegie externă.

3.10.5. Nervul acustico-vestibular

Hipoacuzia progresivă pînă la surditate constituie unul din simptoamele dominante ale bolii Refsum. Se întîlneşte de asemenea în boala Niemann-Pick, uneori în gargoilism şi acropatia ulcero-mutilantă (29, 66). Cauze rare sînt PNP craniene şi carenţele vitaminice.

3.10.6. Nervul glosofaringian şi nervul vag

Leziunea nucleului ambiguu se întîlneşte în siringobulbie, bolile neuronului motor, poliomielită, sindromul Landry, PNP difterică şi de altă natură, şi determină de obicei o paralizie asociată a palatului moale, a faringelui şi laringelui (în leziunea porţiunii superioare a nucleului, laringele este respectat).

În intoxicaţia cu plumb şi PNP prin carenţe vitaminice din grupul B a fost descrisă o paralizie laringiană bilaterală.

Disartria şi tulburările de deglutiţie sînt obişnuite în miastenie şi polimiozită, vorbirea fiind deseori nearticulată, ştearsă şi nazonată, apărînd tulburări de deglutiţie pentru lichide şi/sau solide.

În miotonia distrofică şi DMP oculo-faringiană tulburările de deglutiţie s-au semnalat mai frecvent decît cele de vorbire (41); totuşi, din experienţa noastră, incidenţa tulburărilor de vorbire este dominantă.

3.10.7. Nervul spinal (accesor)

Celulele de origine ale fibrelor nervului din coarnele anterioare ale celor cinci segmente cervicale superioare pot degenera în poliomielită şi afecţiuni ale neuronului motor sau pot fi comprimate în siringomielie sau tumori medulare cervicale, determinînd atrofia şi deficitul de forţă ale muşchiului sternocleidomastoidian şi ale porţiunii superioare a trapezului.

În afecţiunile miogene aceşti muşchi sînt lezaţi de obicei bilateral. Paralizia bilaterală a muşchiului sternocleidomastoidian determină un deficit de anteflexie a gîtului, iar capul tinde să cadă pe spate în poziţie ortostatică (fapt relativ frecvent observat în miotonia distrofică şi în amiotrofiile spinale infantile); paralizia ambilor muşchi trapezi determină un deficit de forţă al extensorilor nucali, capul tinzînd să cadă înainte (fenomen deosebit de evident în miastenie şi polimiozită).

Leziunea trapezului se caracterizează prin coborîrea umerilor, rotirea scapulelor în jos şi în afară, unghiul lor inferior fiind mai apropiat de linia mediană decît cel superior. Scapulele sînt *alatae*. Există un deficit de elevaţie, cu retracţia umărului, bolnavul fiind incapabil să ridice membrele superioare deasupra capului după o abducţie prealabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Printr-o mișcare de anteducție a brațelor însă, mișcare la care participă și mușchiul dințat anterior, bolnavul va fi totuși, în deficitele limitate, capabil de ridicarea membrelor superioare la verticală (fenomen observat în DMP de centură și facio-scapulo-humerală).

3.10.8. Nervul hipoglos

Paralizia limbii de tip neuron motor periferic poate apărea ca rezultat al lezării nucleului nervului hipoglos sau a fibrelor lui, uni- sau bilateral (poliomielita acută, siringobulbie, bolile neuronului motor, paralizia bulbară progresivă).

Atrofia limbii este uni- sau bilaterală, conjugată cu fasciculații în cazul lezării nucleului de origine. Din cauza facilității cu care fasciculațiile apar la acest nivel, examenul limbii este de o importanță deosebită, mai ales în anumite boli degenerative. Fasciculațiile sînt prezente atît timp cît procesul degenerativ continuă. Și în leziunile bilaterale de origine supranucleară limba poate apărea moderat redusă în volum, datorită contracturii spastice a mușchilor. Nu este însă o atrofie adevărată, și nu apar fasciculații.

Leziunile unilaterale ale limbii nu produc tulburări evidente de articulare a cuvintelor; cele bilaterale sînt trădate de prezența dizartriei și de tulburări de deglutiție. Deoarece însă hipoglosul rareori este lezat izolat, aceste simptome sînt date în parte și de leziunea altor mușchi.

Dintre afecțiunile miogene, puține afectează clinic musculatura limbii. Dizartria din miotonia distrofică este un test de miotonie nu de leziune. În DMP Duchenne, vorbirea este deseori dificil de înțeles, iar în unele cazuri există o macroglosie.

O formă selectivă curioasă de atrofie a limbii este „limba în trei brazde longitudinale"; rareori observată în miastenie, nu a fost semnalată în alte boli. Se pare că ea a fost descrisă pentru prima dată de Buzzard (1905), însă Wilson (1954) a fost primul care a considerat-o tipică pentru miastenie (41).

3.10.9. Afectări multiple de nervi cranieni

Cazurile în care pe lîngă rădăcinile spinale sînt afectați și nervi cranieni, mai ales perechea a VII-a, ar putea fi etichetate drept *poliradiculită craniană*. De obicei ea este integrată în sindromul Guillain-Barré.

Pareze multiple recidivante de nervi cranieni au fost descrise printre altele și ca expresie a unei sarcoidoze Besnier-Boeck-Schaumann, a unor paraproteinemii sau a unui diabet insuficient echilibrat. Siringobulbia poate determina leziuni uni- sau bilaterale de nervi cranieni.

3.11. Sindromul senzitiv

O categorie importantă de simptoame de acompaniament în afecțiunile UM o constituie tulburările de sensibilitate. Ele pot fi subiective (dureri, parestezii, cauzalgii, simpatalgii) dar și obiective, interesînd sensibilitatea superficială și profundă.

Deoarece există numeroase texte care analizează amplu problema tulburărilor de sensibilitate (11, 22, 72,

Scanned with OKEN Scanner

118) ne vom limita doar la tratarea unor aspecte particulare.

Apanaj în primul rînd al afecţiunilor nervului periferic, tulburări de sensibilitate se întîlnesc frecvent în patologia UM, motiv pentru care un examen clinic al sensibilităţii trebuie făcut chiar în afecţiunile pur musculare, timpul investit pentru această examinare fiind însă într-o proporţie rezonabilă cu rezultatele practice aşteptate (88).

3.11.1. Tulburări de sensibilitate subiectivă

Rareori pot apărea ca fenomene de deficit, ca în secţionarea unui nerv periferic sau o compresiune violentă a unei rădăcini printr-o hernie de disc acută, cazuri în care apare o anestezie într-un anumit teritoriu, fără dureri premergătoare.

De obicei însă apar fenomene de iritaţie: dureri (mai frecvent sub formă de crampe, nevralgie şi hiperpatie), parestezii (sub formă de amorţeli, furnicături, arsuri, senzaţie de cald, rece sau constricţie), cauzalgii, simpatalgii.

Trebuie subliniată valoarea diagnostică localizatoare a senzaţiei dureroase, dar mai ales a parestezii-lor, care corespund în general teritoriului de inervaţie cutanată dependent de nervul sau nervii respectivi; în schimb, durerile pot iradia uneori chiar la distanţe apreciabile, ca în sindromul de tunel carpian.

Uneori durerile pot fi provocate prin anumite manevre, fenomen de asemenea de importanţă diagnostică: compresiunea anumitor puncte (nevralgii) sau zone mai mari (de obicei ale moleţilor dar şi ale altor grupe musculare, ca în PNP senzitivo-motorii), percuţie sau atingeri uşoare (nevralgii, cauzalgii), solicitare statică sau dinamică, elongare, tuse, strănut (radiculalgii).

Durerea musculară poate să apară în repaus sau la efort. În repaus, contracţia musculară dureroasă intervine în geneza multor tablouri foarte comune, inclusiv a cefaleei de tensiune, a lombalgiei, a crampei scriitorului. Ea poate acompania de asemenea diversele afecţiuni articulare.

Crampa musculară este o contracţie dureroasă involuntară şi tranzitorie, care poate să apară după un exerciţiu violent fără antrenament, în hipernatremie, uremie, tetanie sau intoxicaţie cu stricnină, mercur, nicotină, ciuperci, dar de cele mai multe ori rămîne inexplicabilă (112). A fost semnalată în prima fază dureroasă a amiotrofiei nevralgice, a poliomielitei anterioare acute şi a sindromului Guillain-Barré.

În infecţiile virale, mialgia este un simptom cunoscut, de intensitate mai mică, ca în „stările gripale", mai severă în encefalomielita mialgică benignă, sau violentă ca durerea diafragmatică din mialgia Coxsackie B (boala Bornholm).

Durerile musculare fără deficit de forţă sau tulburări de sensibilitate obiectivă din polimialgia reumatică pot handicapa serios mai ales pe vîrstnici (82, 138).

Durerea la efort este de cele mai multe ori atribuită ischemiei musculare (ilustrată prin proba cu manşeta unui tensiometru, sau claudicaţia intermitentă din ocluzia arteriosclerotică a arterelor iliace sau femurocutanate); alteori cauza este parţial sau total ignorată. Durerile în moleţi, apărute după efort, constituie o caracteristică a anumitor glicogenoze, dar mai ales a aceleia prin deficit de miofosforilază (boala McArdle)

Scanned with OKEN Scanner

(85); tablouri asemănătoare sînt induse de deficitul de fosfofructokinază (125, 131), amilo-1,6-glucozidază (14), fosfohexoizomerază (91, 102) și fosfoglucomutază (130). El a fost de asemenea descris în anumite mioglobinurii (108) și în anomalii ale metabolismului carnitinei (32). Alteori însă nu s-a putut preciza cu siguranță substratul biochimic (120); unii au găsit modificări mitocondriale (107). Satoyoshi și Yamaga (1967) au descris un tablou cu crampe musculare dureroase de origine centrală, însoțit de modificări osoase, metabolice și endocrine.

Un sindrom ereditar cu transmitere dominantă, caracterizat prin crampe distale persistente și care nu cedau nici în somn, a fost descris de Jusic și colab. (1972).

În sindromul Stiff-man se citează de asemenea crampe musculare dureroase, însă cu debut la nivelul musculaturii trunchiului (87, 90, 94).

Dureri musculare fulminante cu fatigabilitate, mioglobinurie și leziuni renale au fost descrise în miopatia alcoolică acută (33, 56, 57, 74, 109), iar Perkoff și colab. (1966) descriu un sindrom muscular reversibil în alcoolismul cronic.

Tulburări distrofice, de obicei în membrele superioare, cu edeme, modificări de culoare ale pielii, dureri, limitarea mișcărilor articulare, ulterior osteoporoză și atrofii, probabil prin dereglarea sistemului nervos autonom, se descriu în hemoragii cerebrale, siringomielie, infarct miocardic (35).

Dureri musculare după efort pot apărea și în DMP, sau sindroame amiotrofice spinale, neconstituind însă un simptom dominant, care să determine prezentarea bolnavului la medic.

3.11.2. Tulburări de sensibilitate obiectivă

În patologia UM pot fi întîlnite următoarele sindroame senzitive:

3.11.2.1. Sindromul cordonal posterior

Sindromul cordonal posterior este caracterizat prin pierderea sensibilității profunde conștiente și a sensibilității tactile epicritice, cărora li se pot asocia și dureri cu caracter surd, imprecis, cu senzație de arsură, amorțeli, furnicături. Sindromul cordonal posterior se întîlnește în boala Friedreich, mieloza funiculară, PNP din a-β-lipoproteinemie (boala Bassen-Kornzweig), PNP pelagroasă, distrofia neuroaxonală infantilă Seitelberger, mai rar în boala Tangier.

3.11.2.2. Sindromul senzitiv al cornului posterior și al comisurii anterioare

Acest sindrom este caracterizat prin pierderea sensibilității termice și dureroase și păstrarea celei profunde și prin distribuția segmentară a acestui deficit (siringomielie). Pe lîngă tulburările de sensibilitate obiectivă disociată se pot întîlni și dureri suspendate, cu distribuție metamerică (siringomielia dureroasă).

3.11.2.3. Sindromul radicular

Sindromul radicular se manifestă prin dureri, parestezii, tulburări ale sensibilității obiective, predominent ale celei dureroase, deficit motor, rareori amiotrofii, toate cu distribuție radiculară (hernii de disc, radiculite). Durerile se pot exacerba la manevre de elongare sau la creșterea bruscă a presiunii L.C.R.

Scanned with OKEN Scanner

3.11.2.4. Sindromul de leziune a nervilor periferici

Acest sindrom constă în tulburări de tip deficitar sau de tip iritativ ale sensibilității, cu distribuție corespunzătoare zonei de inervație cutanată. În cazul interesării mai multor nervi, vor fi afectate toate modurile de sensibilitate în măsură mai mult sau mai puțin egală. Acestor modificări li se asociază tulburări de reflexe, tulburări trofice, modificări EMG etc., în funcție de nervul sau nervii afectați. Pentru un diagnostic topografic exact este necesar un „inventar" amănunțit al mușchilor afectați și al teritoriilor cutanate implicate și apartenența lor de aceiași nervi, rădăcini sau ramuri de plex.

În PNP mixte senzitivo-motorii sau predominent senzitive sînt afectate de obicei toate modurile de sensibilitate cu o oarecare predominanță a sensibilității superficiale. Tulburările de sensibilitate debutează de regulă la membrele inferioare, au o distribuție distală simetrică „în șosetă" și „în mănuși", un caracter ascendent și preced tulburările de motilitate. Durerile și parestezиile asociate sînt simptome constante; primele pot apărea spontan sau la presiunea maselor musculare și a trunchiurilor nervoase. Neuropatii predominent senzitive sînt: PNP uremică, PNP prin intoxicație cu izoniazidă, arsen și nitrofurantoin, PNP alcoolică, diabetică și din periarterita nodoasă.

Uneori regula enunțată mai sus nu este respectată, citînd în acest sens neuropatia diabetică asimetrică proximală, mai rară, care se caracterizează prin dureri cu debut acut mai ales în teritoriul nervului femural, „semn Lasègue" inversat pozitiv și ROT rotulian de regulă abolit. Și în alte multinevrite (mononevrite multiple) ilustrate de diversele colagenoze, simptomatologia este asimetrică. În PNP paraneoplazice, tulburările de sensibilitate, inclusiv durerile și parestezиile, sînt relativ rare, spre deosebire de PNP endotoxice sau metabolice.

Disociația siringomielică poate apărea în neuropatia leproasă, neuropatia amiloidică și acropatia ulceromutilantă Thévenard (29, 66), de care se apropie neuropatia radiculară senzitivă ereditară (29).

O predominență a afectării sensibilității profunde, conturînd chiar un tablou pseudotabetic, se întîlnește în PNP diabetică, PNP difterică, unele PNP paraneoplazice, boala Refsum și mieloza funiculară.

Tulburări ale sensibilității profunde există de regulă în boala Charcot-Marie-Tooth, boala Déjérine-Sottas, boala Friedreich.

Ca rarități trebuie amintite insensibilitatea congenitală la durere (124) și disautonomia familială (sindromul Rilay-Day) (34).

Sînt cunoscute parestezиile, senzația penibilă și chinuitoare în membrele inferioare din sindromul picioarelor neliniștite (sindrom Ekbom).

Simptomatologia clinică în afecțiunile nervilor periferici este strîns legată de leziunea unui anumit spectru de fibre, care prezintă o sensibilitate particulară la anumiți factori lezionali (117).

3.12. Miotonia

Miotonia se caracterizează clinic prin dificultatea mușchilor de a se relaxa prompt după sistarea contracției voluntare.

Scanned with OKEN Scanner

3.12.1. Topografie

Fenomenul miotonic nu prezintă aceeaşi intensitate în toate grupele musculare. Se remarcă în general o interesare predominentă a musculaturii distale a membrelor. În miotonia congenita fenomenul apare generalizat, în timp ce în distrofia miotonică el este mai puţin extensiv şi intensiv, afectînd doar cîţiva muşchi sau grupe musculare (muşchii policelui, muşchii limbii, muşchii flexori ai degetelor, oculomotori şi orbiculari ai pleoapelor); paramiotonia congenita se poate rezuma exclusiv la muşchii faciali.

3.12.2. Debutul

În miotonia congenita forma autosom dominantă şi în paramiotonia congenita, fenomenele miotonice sînt prezente din primele luni ale vieţii, atrăgînd atenţia dificultatea la supt, la deschiderea ochilor şi persistenţa mimicii sugarului după ţipăt sau plîns. În miotonia Thomsen autosom recesivă (Becker) şi în distrofia miotonică, instalarea simptomelor miotonice are loc de obicei progresiv.

3.12.3. Miotonia activă

Miotonia activă este aceea care urmează unei contracţii voluntare a muşchilor scheletici. Tulburarea miotonică poate fi exprimată sau atenuată, existînd diferenţe de la un pacient la altul, de la o zi la alta la acelaşi pacient şi chiar între indivizii afectaţi din cadrul aceleiaşi familii.

Manifestarea cea mai tipică este vizibilă la prehensiune (strîngerea mîinii pumn, manevrarea cuţitului sau a furculiţei, prinderea clanţei de la uşă, număratul banilor, aruncarea mingiei etc.): se demonstrează uşor cerînd bolnavului să strîngă puternic mîna pumn pentru 1—2 sec. şi ordonîndu-i s-o deschidă brusc. Bolnavul flectează mîna, extinde treptat degetele începînd cu degetul mic şi gradat extinde şi mîna, pînă la relaxare completă, în mod obişnuit în timp de 5—10 sec. după sistarea contracţiei. Mişcările delicate ale degetelor sînt cel mai adesea conservate.

La nivelul membrelor inferioare, miotonia se traduce prin dificultate de demaraj în mers, fugă, sărituri, sau ridicare bruscă, ea fiind uneori atît de exprimată încît determină căderea bolnavului.

Afectarea muşchilor faciali configurează un aspect fijat, cu remanenţa trăsăturilor mimice după rîs şi plîns (miotonia congenita, paramiotonia congenita). Miotonia muşchiului orbicular al pleoapelor este frecvent trădată de dificultatea la deschiderea pleoapelor după închiderea lor forţată. Miotonia muşchiului ridicător al pleoapei superioare se manifestă prin rămînerea în urmă a acesteia la coborîrea rapidă a privirii („lid lag"). Localizarea fenomenului miotonic la muşchii oculo-motori poate constitui cauza unei fixităţi a privirii şi a unei diplopii pasagere şi ambliopii tranzitorii. Semnul Dyke (31) ar apărea precoce. El se observă după contracţia voluntară prelungită a muşchilor orbiculari, care, chiar dacă se relaxează normal, determină însă un spasm temporar al muşchiului drept superior care menţine globii oculari orientaţi în sus pentru cîteva secunde, mişcarea fiind facilă după repetarea manevrei. Interesarea muşchilor masticatori este frecventă, maxilarele încleştîndu-se după prima mişcare de masticaţie.

Limba poate fi implicată în miotonia activă. Vorbirea este dificilă

Scanned with OKEN Scanner

timp de 5—10 min. dimineaţa la sculare. Fenomenul miotonic la limbă trebuie căutat cu multă atenţie, deoarece există cazuri de paramiotonie congenita, în care acesta reprezintă singura manifestare clinică (6).

Dificultăţi de înghiţire apar în stadiile avansate ale distrofiei miotonice, *dificultăţi determinate* mai mult de atrofia muşchilor implicaţi decît de fenomenul miotonic (18).

Aşa-numita pupilă miotonică nu face parte din miotonie cu toate că Kyrieleis (1958) (73) a publicat un caz de distrofie miotonică cu reacţie pupilară de tip miotonic.

Muşchii cervicali sînt mai rar interesaţi, mai ales în mişcările de lateralitate.

La nivelul trunchiului, miotonia este mai puţin intensă, ea putîndu-se manifesta la nivelul peretelui abdominal, la ridicarea umărului sau înclinarea laterală a trunchiului. Existenţa fenomenului miotonic la nivelul muşchilor respiratori, în particular la muşchiul de atac, se evidenţiază prin blocarea respiraţiei după un efort de tuse sau strănut, sau prin apariţia unei dispnei astmatiforme cu cianoză. Contracţia miotonică a muşchilor intercostali constituie semnul harpei.

Excepţional există un răspuns miotonic la cercetarea ROT sau a reflexelor cutanate plantare şi cremasteriene (112).

3.12.4. Factorii ce influenţează miotonia

Intensitatea contracţiei. Fenomenul miotonic este proporţional cu intensitatea forţei musculare implicată la efectuarea mişcării respective. De exemplu, strîngerea mîinii pumn, strîngerea pleoapelor, dinţilor etc. trebuie să se facă cu suficientă forţă, altfel existînd riscul ca fenomenul miotonic să nu apară.

Actul voluntar. Apariţia miotoniei la începutul actului voluntar este caracteristică. Repetarea mişcării duce progresiv la ameliorarea şi dispariţia sa. Se observă totuşi că nu sînt rare cazurile în care redoarea miotonică se accentuează progresiv la primele mişcări şi cedează lent în continuare prin repetarea lor. Agravarea prin activitate a fenomenului miotonic se numeşte „miotonie paradoxală“ (83).

Factorii emoţionali (frica, starea de tensiune, surpriza) pot agrava miotonia.

Modificările de temperatură. Agravarea miotoniei la frig este un fenomen constatat la toţi bolnavii (81), fiind însă un semn cardinal în paramiotonia congenita unde miotonia se dezvoltă în prezenţa frigului (baie rece, activitate în aer liber, consum de îngheţată) şi dispare la expunere la cald (6). În general, în timpul iernii, simptomele miotonice se agravează. Ca observaţii similare, Thomasen (1948) (128) a notat agravarea miotoniei atît la cald, cît şi la rece, aşa cum remarcase şi Strümpell (1881), citat după (18). Agravarea miotoniei la rece se poate obiectiva şi cu ajutorul EMG prin creşterea activităţii spontane după submersia unui membru în apă rece.

Factorii alimentari. Majoritatea bolnavilor afirmă că regimul alimentar nu are nici o influenţă, totuşi unii acuză o agravare a simptomelor la foame, cu ameliorări după ingestia de alimente, mai ales hidraţi de car-

Scanned with OKEN Scanner

bon. Bolnavii cu paramiotonia congenita susţin că simptomatologia se ameliorează după ingestia de alcool (6).

Factorii endocrini. În perioada pubertăţii, a ciclului menstrual şi mai ales în timpul sarcinii fenomenele miotonice se pot accentua.

proeminenţe cu revenire lentă la relieful normal. În distrofia miotonică şi în paramiotonia congenita ea este cel mai uşor de demonstrat la limbă şi la muşchii mici ai mîinilor. Prin percuţia treimii distale a limbii apare o contracţie a marginilor limbii cu persistenţă de cîteva secunde. Percu-

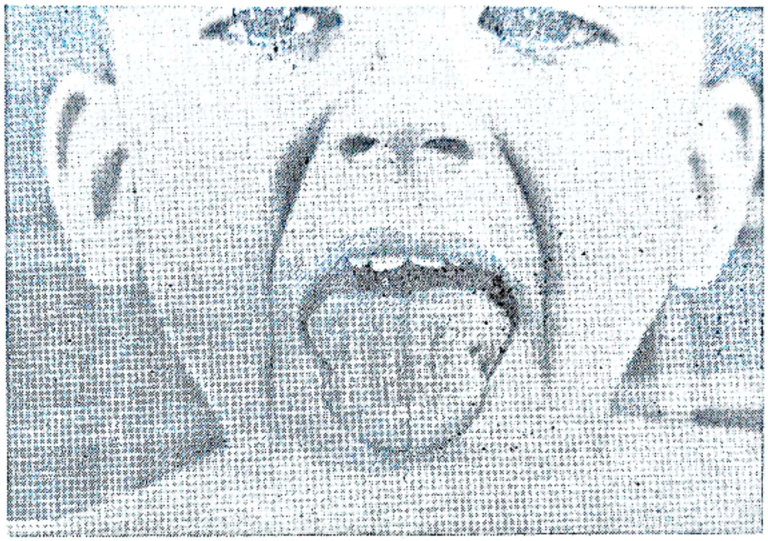


Fig. 3.11. — Miotonia limbii (miotonie Thomsen).

Vîrsta. Acuzele devin mai puţin supărătoare cu timpul în decada a cincea de viaţă începînd a mai deranja bolnavul; în boala Thomsen, simptomatologia este în general staţionară, cu discrete ameliorări sau agravări episodice, uneori fenomenele putîndu-se ameliora cu vîrsta.

Amiotrofiile. Instalarea atrofiilor musculare în timpul evoluţiei distrofiei miotonice face ca fenomenul miotonic să descrească în intensitate, în stadiile avansate fiind discret sau absent.

3.12.5. Miotonia mecanică

Este contracţia locală care se produce după percuţia fermă a muşchiului şi constă în apariţia unei

ţia eminenţei tenare produce o flexiune a policelui cu mişcare de revenire lentă. La percuţia eminenţei hipotenare apare abducţia şi uşoara flectare a degetului mic cu revenire lentă. Percuţia extensorilor degetelor pe faţa extensoare a antebraţului cu braţul în pronaţie şi antebraţul sprijinit, este urmată de o extensie rapidă a degetelor cu revenire lentă.

Miotonia mecanică poate fi evidenţiată ocazional şi la muşchii mici ai picioarelor prin lovirea puternică la aproximativ jumătatea arcului longitudinal al piciorului, apărînd o gheară a degetelor cu revenire lentă.

În distrofia miotonică şi în special în boala Thomsen este posibilă demonstrarea la grupuri musculare

Scanned with OKEN Scanner

mari (gastrocnemius, cvadriceps, gluteus, deltoid).

Răspunsul miotonic mecanic dispare după trei, patru percuţii şi reapare după o scurtă perioadă de pauză.

Miotonia mecanică persistă la nivelul muşchilor după curarizare, care abolește contracţia voluntară, dar dispare după anestezia locală a muşchilor afectaţi.

3.13. Tulburări psihice

Un larg contingent dintre bolnavii cu afecţiuni ale UM manifestă modificări psihice inevitabile în contextul unui handicap survenit în copilărie şi adesea ireversibil.

Unele afecţiuni ale UM includ însă o simptomatologie psihică mai particulară.

3.13.1. Miastenie

Starea psihică a bolnavilor miastenici este foarte frecvent neglijată, deşi este de înţeles că un bolnav care-şi cunoaşte din ce în ce mai bine boala, şi este conştient de farmacodependenţa sa vitală, va suferi o modificare particulară a personalităţii, iar oscilaţiile între speranţă şi deznădejde îl vor epuiza emoţional (126).

Este de mult acceptat că miastenia poate fi declanşată sau agravată de stress-uri psihice.

Importanţa factorilor psihici în declanşarea crizelor miastenice este atît de mare, încît foarte frecvent miastenia este în mod eronat diagnosticată drept boală psihică.

Invers, miastenia, la rîndul ei, poate determina modificări psihice: este o problemă a unei relaţii complicate bidimensionale, somato-psihice, în care implicaţiile terapiei anticolinesterazice sînt indiscutabile (123).

Szobor (1970) clasifică aceste relaţii miastenice — stare psihică, în cinci grupe:

Miastenia şi stările nevrotice reactive

Desigur, personalitatea premorbidă joacă un rol decisiv: nu toţi miastenicii devin nevrotici; de asemenea, intensitatea reacţiei nevrotice nu este totdeauna proporţională cu gravitatea miasteniei. Manifestările acestor nevroze sînt extrem de variate, cele mai frecvente fiind depresia şi distimia reactivă.

Stări psihice specifice devenite manifeste datorită miasteniei la persoane anterior nevrotice, realizînd de obicei unul din următoarele tipuri sindromatice caracteristice: combinaţia de miastenie şi isterie, şi miastenie cu hipocondrie.

Modificări ale structurii personalităţii determinate de miastenie au caracter eterogen, nici una dintre ele nefiind patognomonică.

Adaptarea la boală este un compromis încheiat de bolnav cu el însuşi şi cu ambianţa. Această adaptare este într-o anumită măsură corelată cu structura personalităţii, intelectul, temperamentul şi *pattern*-ul emoţional al bolnavului şi oscilează între două extreme: revoltă, cu reacţie isterică şi resemnare, cu reacţie hipocondriacă şi depresivă.

Tulburări psihice apărute în cursul sau în urma crizelor miaste-

Scanned with OKEN Scanner

nice și colinergice. Tulburările respiratorii, acidoza respiratorie și hipoxia cerebrală provoacă disfuncții ale SNC determinînd o perturbare a funcțiilor psihice integrative și voliționale cu anxietate, neliniște psihomotorie consecutivă, frecvent tulburări de conștiență (obnubilare pînă la stupoare) și epuizarea, în final, a rezervelor psihice, epuizare care la rîndul ei, inițiază un cerc vicios, agravînd în continuare tulburările respiratorii.

Postcritic sînt mai frecvente fenomenele de tip psihonevrotic.

Alte probleme psihice legate de miastenie. Supravegherea psihică a bolnavului miastenic, atît în timpul crizelor, cît și intercritic, este de importanță extremă, neglijarea ei putînd avea consecințe grave. Colaborarea medic-pacient este esențială în tratamentul de ansamblu al miasteniei (19). Este necesară atît colaborarea cu bolnavul în stabilirea unui plan terapeutic exact, cît și informarea precaută a bolnavului asupra detaliilor evoluției, el reacționînd mai puțin violent la stări emotive negative, dacă cunoaște pericolul prezentat de către acestea.

Este de asemenea importantă pentru bolnavi existența unui derivativ activ, a unei ocupații, de preferat cea avută înainte de debutul bolii; orice muncă simplă este mai avantajoasă decît inactivitatea, care creează sentimentul de inutilitate și de singurătate.

Influențarea diverselor tulburări psihice se va face preferabil prin psihoterapie, drogurile psihotrope fiind în general de evitat sau chiar prohibite.

Miastenia necesită o abordare totală atît neurologică, cît și psihiatrică (19).

3.13.2. Distrofia miotonică

Deficitul mintal apare atît de frecvent în distrofia miotonică încît a fost considerat unul dintre simptomele acestei boli (18), incidența lui variind între 20% (71) și peste 70% (17). S-a susținut o corelație directă între deficitul intelectual și handicapul fizic (17), ipoteză discutabilă (145).

Întîrzierea mintală de intensitate variabilă, indiferent de proveniența socială a bolnavului, este mai ales caracteristică miotoniei distrofice infantile și pare determinată în primul rînd de hipoxia intrauterină și cea din cursul travaliului (53).

Thomasen (1948) distinge trei tipuri de modificări psihice în miotonia Steinert: determinare intelectuală mai mult sau mai puțin pronunțată, inițiativă redusă și, mai rar, un temperament detașat, bolnavii fiind de obicei mulțumiți și dornici de colaborare. În schimb, însă, Steinert (1909) a descris miotonicii în general posaci, agresivi, revendicativi, cverulenți, fapt verificat și în experiența noastră.

Relativ frecvent survine degradarea socială a familiilor steinertiene (18, 128), în contrast cu menținerea standardului social și cultural cvasiconstant, timp de mai multe generații în miotonia Thomsen (5, 145).

3.13.3. DMP X-recesivă malignă Duchenne

Persistă disputa în problema existenței unui deficit de inteligență și a unor leziuni cerebrale la DMP Duchenne. În orice caz, această for-

Scanned with OKEN Scanner

mă ocupă o poziţie particulară în rîndul celorlalte DMP.

Oligofrenia, de obicei de gradul debilităţii mintale, semnalată cu o frecvenţă peste cea din populaţia generală şi neasociată cu alte tulburări psihice deosebite, nu a putut fi corelată cu intensitatea deficitului motor, mediul social de proveniență sau vîrsta de debut a bolii. Mecanismul etiopatogenic determinant este încă incert. Se pare că determinismul nu este genetic, caz în care ar fi fost de aşteptat mai curînd apariţia unei demenţieri progresive, mai probabil există o leziune cerebrală, dintr-un stadiu precoce preclinic al bolii, prin anumiţi factori metabolici neidentificaţi (60).

Bibliografie

1. AFIFI A. K., NAJJAR S. S., MIRE-SALMAN J., BERGMAN R. A. — *J. Neurol. Sci.*, 1974, 22, 445—470.
2. AITA J. A. — Neurocutaneous diseases. Ch. C. Thomas Publisher Springfield, 1966.
3. ALAJOUANINE T., CASTAIGNE P., NICK I., CONTAMIN I., LHERMITTE F. — *Rev. Neurol.*, 1957, 96, 242—248.
4. ALTER M. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1963, 8, 557—562.
5. BECKER P. E. — Humangenetik, ein kurzes handbuch in fünf Bänden, Bd. III/1, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1964.
6. BECKER P. E. — În: Forstschritte der allgemeinen und klinischen humangenetik, vol. III, (P. E. Becker, W. Lenz, F. Vogel, G. G. Wendt, editori), George Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, 1—34.
7. BECKMANN R. — Die progresiven muskeldystrophien, Herausgegeben vor der Deutschen Laevosan-Gesellschaft, Mannheim, 1970, p. 57—58.
8. BONDUELLE M., BOUYGUES P., COULON N. — *Rev. Neurol.*, 1955, 92, 546—551.
9. BONDUELLE M., ECOFFET M., ZALZAL P. — *Ann. Méd. interne*, 1971, 122, 113—118.
10. BONSETT C. A. — Studies of pseudohypertrophic muscular dystrophy, Ch. C. Thomas, Springfield Ill., 1969.
11. BRAIN L. — Clinical neurology, ed. a II-a, Oxford University Press, London, 1967.
12. BRAIN L., WALTON J. N. — Brain's diseases of the nervous system, Oxford University Press, London, 1969, p. 713—714.
13. BRODY I. A., ROZEAR M. P., DURHAM N. C. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1970, 23, 259—265.
14. BRUNBERG J. A., McDORMICK W. F., SCHOCHET S. S. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1971, 25, 171—178.
15. BUSCAINE G. A. — *Acta neurol.*, 1961, 16, 545—567.
16. BUSCAINE G. A., CARUS O. G., LABIANCA O. — *Acta neurol.*, 1970, 25, 206—224.
17. CALDERON R. — *J. Pediat.*, 1966, 68, 423—431.
18. CAUGHEY J. E. MYRIANTHEPOULOS N. C. — Dystrophia myotonica and related disorders, Ch. Thomas, Springfield Ill., 1963, p. 1 282.
19. CHAFETZ M. E. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1966, 135, 424—427.
20. CHAPTAL J., BRUNEL D., JEAN R. — *Arch. franç. Pédiat.*, 1950, 2, 766—770.
21. CHAVANY J. A., HAGENMÜLLER D. — *Presse méd.*, 1950, 58, 526—528.
22. CINCĂ I., MAREŞ A. — Diagnostic neurologic, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.
23. CONTE A. N., DETTWEILLER H. J., MADIGAN H. S. — *Arch. Pediat.*, 1945, 62, 4—15.
24. COUNCILMAN W. T., DUNN C. H. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1911, 2, 340—355.
25. DANIELS L. E. — *J. Amer. med. Ass.*, 1926, 87, 1 743.
26. DEBRÉ R., SEMELAIGNE G. — *Bull-Soc. Ped. (Paris)*, 1934, 33, 699—705.
27. DE LANGE C. — *Ann. J. Dis. Child.*, 1934, 48, 243—263.
28. DE LANGE C. — *Acta ped.*, 1937, 20, 1—51.

Scanned with OKEN Scanner

116. SIMPSON J. A. — În: Disorders of voluntary muscle, 3rd Ed., (J. N. Walton, editor), Ed. Churchill Livingstone Ltd. Edinburgh—London, 1974, p. 563—692.
117. SLUGA E. — Polyneuropathien, Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1974.
118. ȘOFLETEA AL. — Neurologie clinică, Ed. medicală, București, 1967.
119. SPIRO A. J., HIRANO A., BEILIN R. L. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1970, 23, 339—349.
120. SRETER F. A., BAUMAN M. L., GERGELY J., LUCA N. — *Neurology (Minneap.)*, 1972, 22, 1 172—1 175.
121. STEINERT H. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1909, 37, 58—104.
122. STONE TH. T. — *J. Amer. med. Ass.*, 1950, 143, 1 154—1 158.
123. SZOBOR A. — Crises in Myasthenia gravis, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1970.
124. SWANSON A. G., BUCHAN G. C., ALVORD E. C. — *Arch. Neurol., (Chic.)*, 1965, 12, 12—18.
125. TARUI S., OKUNO G., IKURA Y., TANAKA T., SUDA M., NISHIKAWA M. — *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1965, 19, 517—523.
126. TETHER J. F. — În: Myasthenia gravis, (H. R. Viets, editor), Ch. C. Thomas, Springfield, Ill., 1961, p. 444—463.
127. THEVENARD A. — *Rev. Neurol.*, 1954, 90, 107—113.
128. THOMASEN E. — Myotonia, Munksgaard, Copenhagen, 1948.
129. THOMASEN E. — Thomsen's disease, paramiotonia, dystrophia myotonica, Universitetsforlaget, Aarhus, 1948.
130. THOMSON W. H. S., McLAURIN J. C., PRINEAS J. W. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1962, 26, 60—68.
131. TOBIN W. F., PORRO R. S., SALZMAN R. T. — *Arch. neurol. (Chic.)*, 1973, 28, 128—130.
132. TURNER J. W. A., LEES F. — *Brain*, 1962, 85, 733—740.
133. TYLER F. H. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1950, 63, 425—433.
134. ULLRICH O. — În: Handbuch der neurologie (O. Bumke, O. Foerster, editori), Springer Verlag OHG., Berlin, 1936.
135. VAN DYKE D. H., GRIGGS R. C., MURPHY M. J., GOLDSTEIN M. N. — *J. Neurol. Sci.*, 1975, 25, 109—118.
136. VAN DYKE D. H., GRIGGS R. C., MARKESBERY W., DI MAURO S. — *Neurology (Minneap.)*, 1975, 25, 154—159.
137. VIGNOS P. J., ARCHIBALD K. C. — *J. Chron. Dis.*, 1960, 12, 273—290.
138. VISCHER F., KAESER H. F., KOCHER R., STEIGER U. — *Praxis*, 1969, 58, 443—449.
139. WALLIS W. F., POZNAK A. V., PLUM F. — *Arch. neurol. (Chic.)*, 1970, 22, 430—439.
140. WALTON J. N. — În: Muscular dystrophy in man and animals, (G. H. Bourne, M. M. Golarz, editori), Ed. Karger AG., S. Basel, 1963, p. 280.
141. WALTON J. N., CANAL N., SCARLATO C. — Muscle Diseases, Ed. Excerpta Medica, Amsterdam, 1970.
142. WELCH L. K., APPENZELLER O., BICKNELL J. M. — *Neurology (Minneap.)*, 1972, 22, 161—169.
143. WIEDERHOLT W. C. — *Proc. Mayo Clin.*, 1964, 39, 427—451.
144. WILLIAMSON F., BROOKE M. H. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1972, 26, 11—16.
145. ZELLWEGER H., IONĂȘESCU V. — *Acta neurol. scand.*, 1973, 49, 5—28.
146. ZORILLA E., KOZAK G. P. — *Ann. int. Med.*, 1967, 67, 968—976.
147. * * * — Gray's anatomy, 34-th Edition (D. V. Davies, R. E. Coupland, editori), Longmans Green, London, 1967.
148. * * * — Medical research council, Aids to the investigation of peripheral nerv injuries, War memorandum nr. 7, 2nd Edition, H.M.S.O., London, 1943.

Scanned with OKEN Scanner

4

PATOLOGIA NEURONULUI MOTOR

Afecţiunile neuronului motor (ANM) reprezintă o categorie nosologică foarte discutată în ultimele decenii. Imaginea clasică a atrofiei musculare neurale, aşa cum a fost concepută la mijlocul secolului trecut de Aran şi Duchenne, a fost substanţial remaniată prin numeroase amendamente propuse în special de şcoala scandinavă. Izolarea atrofiei musculare proximale pseudomiopatice Wohlfart-Kugelberg-Welander (1956) a reprezentat, mai mult decît o contribuţie clinică, un moment decisiv în eforturile de clarificare taxonomică a patologiei unităţii motorii.

Numeroase studii ulterioare au permis identificarea unor fenocopii, eliminarea unor categorii nosologice fictive (miatonia Oppenheim) ca şi identificarea variantelor bolii Werdnig-Hoffman.

Deşi s-au înregistrat progrese sensibile şi în domeniul descifrării substratului troficităţii, rămîn încă suficiente necunoscute, care se interpun în lanţul patogenic a cărui primă verigă este abiotrofia neuronală, iar ultima verigă, amiotrofia.

4.1. Efectele denervării asupra interrelaţiilor morfofuncţionale din fibra musculară striată

Într-o primă aproximaţie, denervarea este sinonimă cu amiotrofia şi nu întîmplător una dintre direcţiile prioritare ale cercetărilor moderne de neurobiologie vizează descifrarea substratului morfometabolic al termenului atît de esoteric — troficitate.

În patologia experimentală, ca şi în cea umană, ABS precede amiotrofia. Fibrilaţia coincide cu extinderea sensibilităţii la ACH, fiziologic limitată la zona PNM, pe întreaga suprafaţă a fibrei musculare (15, 165). Această extindere extrajoncţională a sensibilităţii la mediatorul colinergic nu are loc centrifugal (52); există două zone hiperreactive: una perijoncţională şi alta în vecinătatea tendonului de inserţie, separate de o zonă intermediară de sensibilitate aproape normală, prezentă timp de 2—3 săptămîni de la denervare. Hipersensibilitatea nu

Scanned with OKEN Scanner

este deci o alternativă a activităţii PNM fiind manifestată chiar în fragmentele musculare lipsite de această structură specializată (120).

Studiile autoradiografice urmărind distribuţia ^{14}C-decametoniului au pus în evidenţă, la patru zile după denervare, o distribuţie difuză pe întreaga suprafaţă a fibrei, a receptorilor colinergici, independentă de cea a centrilor colinesterazici activi (251).

Hipersensibilitatea la ACH nu apare în muşchiul al cărui nerv a fost farmacologic blocat cu lidocaină. Testele farmacologice cu succinilcolină şi d-tubocurarină confirmă sensibilitatea normală. Concluzia acestor experienţe nu poate fi decît aceea că transmisia neuromusculară „per se" nu este esenţială pentru funcţia trofică a inervaţiei (165).

4.1.1. Aspectele electrofiziologice ale denervării experimentale

Extinderea postjoncţională a sensibilităţii la ACH este urmată de apariţia ABS sub formă de fibrilaţii electrice şi de oscilaţii repetitive ale PR al sarcolemei (16). Aceste fenomene dispar la muşchiul în cultură.

Studii recente (20) au confirmat existenţa unor potenţiale miniaturale spontane ritmice care nu îşi au originea la nivelul PNM, ci reprezintă probabil activitatea unui ipotetic *pacemaker*. Explicaţia activităţii fibrilatorii nu este încă satisfăcătoare, iar datele existente sugerează următoarea secvenţă a fenomenelor consecutive denervării (8):

— depolarizarea parţială a membranei postsinaptice;

— diminuarea şi ulterior abolirea emisiei spontane de ACH în unele PNM, precedată de o creştere tranzitorie a frecvenţei MEPP;

— apariţia sensibilităţii extraconjoncţionale la ACH;

— creşterea impedanţei sarcolemei.

Această etapizare sugerează faptul că nervul furnizează mai mult decît un singur factor neurotrofic (170). În cursul acestui proces nu intervin anomalii ale comportamentului sistemelor enzimatice implicate în sinteza ACH: CHAC diminuă în trepte, paralel cu reducerea frecvenţei MEPP (254).

Reducerea valorii PR nu pare a fi consecinţa diminuării potenţialului energetic celular, deoarece fenomenul se înregistrează în primele şase ore, iar ATP nu se modifică în primele 24 de ore (121). Nici ACH nu poate fi implicată deoarece frecvenţa MEPP nu se modifică în primele şase ore (167), iar depolarizarea se menţine 15 ore după dispariţia MEPP (8). Depolarizarea cuprinde întreaga suprafaţă a sarcolemei în 48 de ore.

Studiul potenţialului de fibrilaţie indică originea sa în oscilaţiile bifazice ale Pm. Fiecare potenţial este urmat de o hiperpolarizare tardivă, care serveşte ca prepotenţial pentru următoarea fibrilaţie (spike) (245). Nivelul critic pentru iniţierea primului potenţial este mai mic decît cel necesar următoarelor (lanţ degenerativ), tendinţa de revenire acţionînd ca un *trigger*.

Între Pm şi nivelul critic de generare a PA este o corelaţie, mai evidentă în limitele PR (—60) — — (—79 mV). În muşchiul normal inervat, corelaţia este mai estompată şi totdeauna sub valoarea normală a PR; la valoarea PR=—80 mV

Scanned with OKEN Scanner

această corelație nu există. În mușchiul denervat fenomenul este abolit de Ca^{++} (8 mM).

Una dintre consecințele dependenței dintre P_m și PA în mușchiul denervat este jitter-ul mai abrupt al PA, care sugerează o progresivă frînare a inactivării curentului de Na^+. Fenomenul este similar polarizării anodice.

S-a sugerat că depolarizarea fibrei denervate este condiționată de deficiențele în funcționarea pompei electrogenice de Na^+ (142). Curba de inactivare, în special parametrul h, este alterată în comparație cu fibra inervată, astfel încît inactivarea curentului de Na^+ este sistată doar la valori înalte ale PR. O modificare simultană a curbei de activare (m) a Na^+ nu este exclusă, dar necesită verificări experimentale prin metoda „voltage-clamp".

Efectul stabilizator al Ca^{++} se explică probabil prin reducerea proporției de molecule de carrier pentru Na^+ disponibile, mecanism similar cu cel al hiperpolarizării.

Punctul de pornire în inițierea fibrilației ar fi deci oscilațiile bifazice ale Pm care cresc în amplitudine, faza de hiperpolarizare suspendînd inactivarea Na^+ și ridicînd nivelul critic de excitare, astfel încît faza de depolarizare să depășească pragul.

Posthiperpolarizarea care succede fiecărui PA susține descărcarea repetitivă. Acest mecanism este facilitat de reducerea conductanței pentru K^+ observată în mușchiul denervat (123) și de întîrzierea creșterii conductanței potasice față de cea sodică în cursul depolarizării, așa cum sugerează posthiperpolarizarea. În mușchiul denervat, nivelul critic al PA pentru un Pm dat este mai negativ în regiunea PNM decît în aria extrajoncțională (244).

Purves și Sakman (1974) au studiat proprietățile membranei manifestînd ABS pe mușchiul menținut în cultură. Ei au observat că activitatea fibrilatorie deriva din oscilațiile ritmice ale Pm, dar și în urma unor discrete depolarizări aleatorii. Prima eventualitate coincide cu cea observată la 6—12 zile după denervare (245). Activitatea fibrilatorie apărea ciclic, întreruptă de lungi perioade de liniște bioelectrică, care durau un timp de trei ori mai lung decît perioadele fibrilante. Stimularea fragmentelor timp de 24 de ore, cu o frecvență de 10 $c.s.^{-1}$, abolea ABS pentru 1—3 zile; invers, blocarea cu TTX, urmată de spălarea preparatului, activa vizibil ABS. Stimularea timp de 7—8 zile reducea sensibil efectul extrajoncțional al ACH aplicată ionoforetic (172).

Autoinhibiția repetată a ABS explică probabil caracterul persistent al hipersensibilității extrajoncționale. Efectul favorabil al stimulării directe de lungă durată a mușchiului denervat *in vivo* a fost testat de Lomo și Rosenthal (1972) care au comunicat o reducere a sensibilității extrajoncționale.

Kano și Yutaka (1971) au reconstituit în cultură relațiile nerv-mușchi; fibrele inervate de fragmente de măduvă spinală posedau transmisie sinaptică sensibilă la curara. O activitate ritmică insensibilă la curara, deci intrinsec miogenă (44), apare și în fibrele neinervate.

O proprietate foarte interesantă a mușchiului denervat este PA TTX rezistent (209). Pe de altă parte, ABS dispare după administrarea TTX, ceea ce demonstrează relații antinomice față de sistemul de

Scanned with OKEN Scanner

transport al Na^+ (201). Acțiunea fundamentală a TTX este blocarea selectivă a ionoforilor Na^+, afectînd numai procesul de generare a PA fără interesarea PR, relațiile curent-voltaj în steady-state sau alți parametri ai membranei (179).

Se presupune că PA TTX rezistent este generat de structuri diferite de receptorul colinergic (98). În cursul denervării are loc o remaniere structurală a membranei în zonele care circumscriu canalele Na^+, prevenind acțiunea TTX și în mai mică măsură a saxitoxinei. Conturarea PA TTX rezistent are loc paralel cu extinderea extrajoncțională a sensibilității la ACH; deși ambele procese depind probabil de sinteza proteică, receptorul colinergic este doar hidrantul care previne accesul TTX la ionoforul Na^+. Într-adevăr, d-tubocurarina nu influențează activitatea fibrilatorie pe care TTX o suspendă (98).

Sensibilitatea diverselor tipuri de fibre la efectele denervării este diferită: hipersensibilitatea la mediator se instalează mai rapid în mușchii lenți. Capacitatea membranei crește (7), rezistența și conductanța potasică scad (147), fenomene care se conjugă cu proliferarea RS (197, 229).

Fibrele T_1, cel puțin la șoarece, sînt mai puțin dependente de inervație (17), iar la om apare preferențial atrofia T_2 (69, 93). În timp ce din punct de vedere histoenzimologic există tendința de nediferențiere (69), caracteristicile fiziologice se mențin mai bine conservate după denervare (166). Expresia morfologică cea mai evidentă a denervării rămîne fibra target (65).

4.1.2. Transportul axoplasmatic și ABS

Reinervarea cu fibre adrenergice abolește ABS (145, 162), deci nu tipul de inervație și nici mediatorul, ci inervația în sine controlează nivelul sensibilității la ACH și ABS (92).

Fambrough (1970) a demonstrat că inhibiția sintezei ARN și a sintezei proteice previn dezvoltarea hipersensibilității extrajoncționale la ACH. Fernandez și Ramirez (1974) comunică faptul experimental al producerii de fibrilații în urma blocării transportului axoplasmatic de colchicină, confirmînd observații anterioare (9, 109). Colchicina nu afectează propagarea impulsului depolarizant și nici parametrii răspunsului muscular, dar produce în schimb hipersensibilitate la ACH (9). Pe de altă parte, blocajul farmacologic nu conduce la ABS.

Colchicina induce și apariția PA TTX rezistent (9, 109). Faptul că parametrii secusei musculare nu se modifică în aceste condiții, indică existența mai multor fracțiuni de transport axoplasmatic, fiecare vehiculînd semnale trofice independente.

Denervarea afectează și fenomenele care se desfășoară în profunzimea fibrei. S-a putut demonstra (148) rolul Ca^{++} în contractura indusă de ACH, mediatorul acționînd prin eliberarea Ca^{++} din RS. Creșterea Ca-uptake în mușchiul fibrilant a fost observată atît în mușchiul denervat experimental (111), cît și în cel uman (205).

Studiul morfometric al modificărilor ultrastructurale postdenervative (66) a stabilit că atrofia este proporțională cu diminuarea materialului miofibrilar.

Scanned with OKEN Scanner

Organitele musculare evoluează bifazic (197): iniţial are loc o proliferare a RS şi o creştere a volumului mitocondrial, dar în muşchiul cronic denervat spaţiul mitocondrial descreşte relativ rapid, în timp ce spaţiul RS diminuează mai lent.

Capacitatea de oxidare a diverselor substrate diminuează net în mitocondriile muşchiului denervat (118, 255).

Denervarea exercită unele efecte particulare asupra structurii triadei: orientarea longitudinală a triadelor, caracteristică muşchiului embrionar, este regăsită şi în cel denervat (263).

Activitatea ribozomală creşte (89) constituind substratul sintezei proteinei receptoare. Studii de autoradiografie ultrastructurală, după blocarea receptorilor cu α-bungarotoxină, vizualizaţi apoi printr-o tehnică imunologică utilizînd ca marker peroxidaza, au confirmat existenţa unei noi generaţii de receptori pe întreaga suprafaţă a membranei muşchiului denervat (214).

Denervarea exercită un efect inhibitor asupra încorporării ^{32}P în fosfatidil-inozitol dar nu şi în fosfatidil-colina membranelor celulare (240). Enzimele glicolitice au o activitate subnormală, dar ciclul Krebs nu pare modificat (134).

4.1.3. Rolul trofic al inervaţiei

Rolul trofic al inervaţiei este indiscutabil, dar mecanismul intim prin care inervaţia şi-l exercită nu beneficiază decît de explicaţii ipotetice. Există cîteva interogative majore în acest context:

Este funcţia trofică identică sau distinctă de cea de transmisie?

Studiile pe specii amfibii (249) sugerează că stimulul de creştere este independent de transmiterea impulsului nervos, însă aceste rezultate impun rezerve în ceea ce priveşte posibilitatea extrapolării lor, la condiţiile muşchiului de mamifer. Blastomul de *Triturus viridescens* pierde 60% din capacitatea de încorporare a ^{14}C-leucinei după denervare; infuzia de omogenat de nerv reversibilizează procesul pînă aproape de normalizare, dar inactivarea termică prealabilă a omogenatului îl privează de proprietăţile sale supleative. Grampp (1971) (citat după 97) reuşeşte să reproducă unele efecte ale denervării (PA TTX rezistent) prin inhibiţia sintezei mARN cu actinomicină sau a încorporării sale ribozomale, prin cloramfenicol.

Disocierea dintre funcţia trofică şi cea de conducere este sugerată de o serie de experienţe privind acţiunea colchicinei asupra muşchiului striat. Injectarea acestei substanţe în nucleul hipoglosului induce ABS şi hipersensibilitate în muşchiul geniohioid, latenţa efectului fiind proporţională cu distanţa dintre nucleu şi muşchi (77). Deşi aceste modificări sînt similare celor produse de denervare, există anumite diferenţe de detaliu:

— Modificările denervative apar precoce (2—3 zile), cele induse de colchicină fiind mai tardive (6—7 zile).

— Efectele colchicinei sînt mai rapid reversibile (30 de zile).

— Aplicată pe muşchi, colchicina rămîne fără efect.

— Substanţa nu afectează parametrii de cablu ai nervului.

Este cunoscut faptul că colchicina blochează transportul axoplasmatic (45) şi deci este logic să se

Scanned with OKEN Scanner

concludă că modificările de tip denervativ sînt consecinţele blocării fluxului neurotrofic vehiculat axoplasmatic (79, 110). Este adevărat că colchicina deprimă transmisia sinaptică şi poate cauza modificări cromatolitice neuronale similare celor produse de axotomie (199), dar la alte coordonate temporale. Foarte semnificativ este şi faptul că blocarea prelungită prin anestezice a activităţii electrice a nervului nu determină fibrilaţii în teritoriul inervat (215).

Care este natura factorului trofic?

Drachman (1967) se întreabă dacă mediatorul trofic poate fi identificat cu ACH. Studiile pe culturi de celule musculare au demonstrat că fenomenele degenerative, care apar în timp la nivelul aparatului subneural, , pot fi prevenite prin adaos de omogenat de nerv (137).

Un factor trofic extras din creierul de salamandră a fost parţial caracterizat chimic (138). Acest factor are o structură peptidică (207).

S-a confirmat că AMP ciclic este mesager de ordinul II al funcţiei trofice, deoarece prezenţa teofilinei, inhibitor al nucleotid-ciclic fosfodiesterazei produce o creştere semnificativă a hipersensibilităţii la ACH (77).

Anumite componente ale tARN au efecte similare factorului trofic (207).

Cercetările imunologice (138) nu au putut pune în evidenţă eliberarea unei proteine antigenice la nivelul inervaţiei terminale, dar aceasta nu exclude eliberarea uneia neantigenice.

S-a putut demonstra (141) fuziunea cu încorporarea membranelor veziculare în membrana plasmatică în timpul exocitozei; imunofluorescenţa a evidenţiat prezenţa proteinelor veziculare în membrana axolemică.

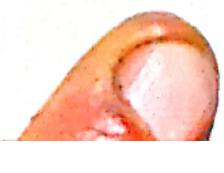
Datele enumerate nu pledează pentru identificarea factorului trofic în mediatorul colinergic.

Există diferenţe între neuroni în ceea ce priveşte expresia fenotipică a funcţiei trofice?

Răspunsul la această întrebare este mult mai precis. Experienţele de inervaţie încrucişată imaginate de Buller şi colab. (1960) şi studiile ulterioare (215, 225, 226) au demonstrat fără echivoc reglarea neurală a expresivităţii genice la nivelul celulei musculare. Deşi anumite caracteristici funciare ale diverselor tipuri de fibră sînt şi rămîn genetic predeterminate, factorul neural le poate modula în anumite limite (215, 226). Profilul enzimatic se modifică în conformitate cu noul tip de inervaţie (219, 220, 221, 273, 274); aceeaşi plasticitate o demonstrează şi pompa de Ca sarcoreticulară (146).

În contextul datelor experimentale disponibile, funcţia trofică este definibilă ca atributul regulator al neuronului asupra structurilor inervate. Ea se realizează probabil printr-un mecanism complex care implică trei momente cruciale: transportul axoplasmatic, transmisia sinaptică şi acţiunea mononucleotizilor ciclici.

Pînă la un anumit stadiu al diferenţierii miogenetice, inervaţia nu pare să intervină decisiv în menţinerea troficităţii, dar momentul stabilirii simbiozei nerv-muşchi reprezintă un salt calitativ în integrarea funcţiei motorii.



Scanned with OKEN Scanner

4.2. Afecţiunile neuronului motor

Formulele de clasificare ale bolilor neuronului motor rămîn nesatisfăcătoare, din cauza conflictului dintre diversitatea manifestărilor fenotipice şi ignoranţa privind etiopatogeneza acestor afecţiuni. Clasificarea adoptată consideră doar aspectele clinice şi genetice, iar subsidiar cele morfopatologice.

Clasificarea ANM

I. Amiotrofii spinale progresive

1. Tipul infantil Werdnig-Hoffmann:

a) varianta malignă;

b) varianta „benignă".

2. Tipul juvenil Wohlfart-Kugelberg-Welander

3. Tipul scapuloperonier neurogen*

II. Amiotrofii bineuronale

1. Amiotrofia tip Aran-Duchenne şi alte forme discutabile

2. Sindromul tip SLA

a) scleroza laterală amiotrofică Charcot;

b) forma juvenilă;

c) formele ereditare;

d) complexul Guam (SLA, parkinsonism, demenţă).

3. Sindromul Jakob-Creutzfeld

4. Eredoataxiile

5. Fenocopii în cadrul demenţei senile, sindromului paraneoplazic şi mielopatiei ischemice.

4.2.1. Simptomatologia clinică generală

Semnele cardinale comune tuturor ANM sînt amiotrofiile şi fasciculaţiile (127).

Amiotrofiile au o distribuţie variabilă în funcţie de forma clinico-genetică. Impresia clasicilor asupra distribuţiei lor preferenţial distale este contestată de observaţiile recente care au individualizat formele proximale. În fond, predominanţa distală a amiotrofiilor rezultă din distanţarea acestor grupe musculare de centrul trofic spinal.

Amiotrofiile sînt în general simetrice în formele spinale pure, dar adesea asimetrice în sindromul tip SLA.

În teritoriul amiotrofic forţa musculară este diminuată, hipotonia evidentă, dar deficitul motor global este nu rareori surprinzător de mic în raport cu severitatea atrofiilor.

Fasciculaţiile sînt foarte sugestive pentru denervare, dar nu mai mult decît atît. Absenţa fasciculaţiilor nu exclude caracterul neurogen al amiotrofiei. Ele pot fi mascate de ţesuturile suprapuse, mai ales dacă îşi au originea în fasciculele musculare profunde.

Absenţa fasciculaţiilor nu înseamnă inexistenţa ABS, care se poate manifesta în forme decelabile doar EMG (fibrilaţiile electrice). Pe de altă parte, fasciculaţia nu înseamnă întotdeauna denervare; ea poate apărea la indivizi perfect sănătoşi fără o cauză aparentă (fasciculaţia benignă) (83).

Între topografia şi cronologia apariţiei fasciculaţiilor şi amiotrofiilor există o corelaţie remarcabilă: fasciculaţiile preced amiotrofia.

Alte simptoame. Nici opinia clasică, conform căreia abolirea precoce a ROT şi conservarea îndelungată a reflexelor ideomusculare, nu rezis-

* Tipul miogen este descris concomitent.

Scanned with OKEN Scanner

tă unei analize critice statistice. ROT pot persista pe fondul unor amiotrofii severe, ca expresie a interesării structurilor supraordonate UM. Evoluția în timp a ROT furnizează uneori informații diagnostice decisive: în forma pseudopolinevritică a SLA hipo- sau areflexia pot vira în hiperreflexie.

Semnele piramidale tipice nu apar în ANM pur spinale (96).

Numeroase alte simptoame pot complica tabloul clinic, ele fiind menționate la momentul oportun (96).

4.2.2. EMG

În general, caracterul neurogen al traseelor este indubitabil (86, 200, 204), permițînd uneori depistarea leziunilor chiar în cazuri subclinice (236).

ABS este prezentă în peste 50% din cazuri sub forma potențialelor de fasciculație și de fibrilație electrică (31, 34).

Traseul de contracție voluntară are o densitate redusă și rareori atinge interferența chiar în grupele musculare aparent neafectate. Parametrii PUM depășesc net valorile normale, iar gradul de sincronizare al traseelor variază între 20 și 90%.

Modificările parametrilor PUM sînt mult mai puțin evidente în boala Werdnig-Hoffmann, însă ținînd cont de parametrii normali pentru vîrsta respectivă, abaterile sînt totuși statistic semnificative. În aceeași afecțiune s-a descris ca trăsătură EMG unică, prezentă la 75% din cazuri, o activitate spontană cu frecvența de 5—15 $c \cdot s^{-1}$, care dispare la contracție voluntară (32).

Trasee de tip „miogen" au fost uneori semnalate în denervări vechi (87, 88, 176).

4.2.3. Morfopatologia musculară

Caracterul strict teritorializat (atrofia insulară) al leziunilor atrage imediat atenția la examenul microscopic al biopsiei unui mușchi denervat.

În procesele recente, cu evoluție rapidă, apariția fibrelor „țintă" (target) constituie un element diagnostic foarte valoros (67, 75, 128, 131).

Alte aspecte sugestive pentru denervare sînt fibrele angulare, grupajele și atrofiile de tip.

Cu excepția fibrelor target și a grupajelor, celelalte modificări morfologice observate singular nu constituie argumente diagnostice; grupajele reprezintă probabil efectele reinervației (208). În stadiile avansate aspectul este de mușchi distrus, iar biopsia nu mai are semnificație diagnostică.

Studiile de inervație terminală au furnizat informații interesante asupra denervării experimentale, dar sînt mai puțin utile în diagnostic (208).

Într-un studiu extensiv (100) se insistă asupra caracterului fetal al leziunilor musculare din boala Werdnig-Hoffmann, certificat de prezența mioblaștilor și chiar a miotubilor, uneori încă organizați sincițial. Studiul electroforetic al proteinelor de structură confirmă analogia cu proteinograma fătului de 12—20 săptămîni, în special în ceea ce privește actina.

Cu excepția SLA au fost semnalate aspecte regenerative constînd din grupaje de tip și în bazofilie (175, 204). Fenomenul este foarte posibil datorită reinervării colaterale în contul UM restante (155, 171, 204). Grupajele sînt de ambele tipuri (12, 55, 75, 99), dar uneori complementaritatea reactivă dispare (155) ca expresie a efectului limitat al reinervării.

Scanned with OKEN Scanner

În zonele de regenerare se semnalează o hiperreactivitate pentru markeri mitocondriali (4, 176).

Histoenzimologia detaliază unele aspecte remarcate histologic, aducînd în plus precizări tipologice.

Atrofia T_2 şi reducerea masivă a populaţiei T_1 în boala Kugelberg-Welander a fost interpretată ca o dovadă a interesării preferenţiale a motoneuronilor T_1 (102). Cazurile studiate autopsic au demonstrat doar reducerea populaţiei neuronale în cornul anterior şi discrete leziuni demielinizante ale rădăcinilor motorii (2, 87, 122 a, 125).

Morfologia măduvei în boala Werdnig-Hoffmann se caracterizează prin aceeaşi depopulare neuronală, neuronii restanţi prezentînd balonizări, cromatoliză şi alte leziuni degenerative. Balonizarea este considerată ca modalitatea lezională cea mai frecventă (gonflement bulleuse — 91, 246); deşi nu este patognomonică, totuşi cu această localizare şi la această vîrstă apare numai în amiotrofia spinală infantilă (184).

Căile lungi prezintă leziuni de demielinizare. Interesarea supraspinală în boala Werdnig-Hoffmann este o certitudine (168), fiind descrisă afectarea nucleilor talamici posterolaterali, a pulvinarului şi a nucleului geniculat extern. Într-un studiu pe 35 de cazuri, concluzia cea mai importantă a fost caracterul polisistemic observat în majoritatea afecţiunilor neuro-genetice (72).

Studiul historadiografic cu ^{3}H-5-uridină într-un caz de Werdnig-Hoffmann a consemnat raportul de marcare nucleu-citoplasmă normal în neuronii normali histologic; în celulele cu cromatoliză centrală, marcarea citoplasmatică era limitată la substanţa Nissl, iar în neuronii balonizaţi nu erau marcaţi decît nucleii. *Turnover*-ul ARN citoplasmatic apare deci condiţionat de corpusculii Nissl, fără a exista o sinteză independentă în zona cromatolitică, aşa cum se întîmplă în unele leziuni celulare dismetabolice. Probabil că aceasta este una din particularităţile defectului genetic (108).

Studiul histoenzimologic al muşchiului în boala Kugelberg-Welander nu a relevat vreo particularitate necunoscută în muşchiul denervat (4, 102).

Microscopia electronică nu a depistat leziuni specifice (4, 95, 175, 208, 222, 261, 264). S-au descris degenerescenţa focală a benzii I ca fenomenul cel mai precoce, alterări variate ale benzii Z şi chiar dispariţia unor întregi sarcomere. Rareori mitocondriile prezintă incluzii (171).

Se consideră că nu există analogii între leziunile observate în ANM şi cele semnalate în bolile vasculare sau maligne (30), chiar dacă interesarea supraspinală este uneori foarte evidentă (154).

De un interes aparte atît prin caracterul lor contradictoriu, cît şi prin caracterul lor derutant sînt leziunile aparent „miogene“ prezente în fibrele restante (50, 88, 126, 193). Aceste fibre sînt hipertrofice, uneori cu leziuni de necroză, şi *splitting*-uri (155).

Ele nu apar niciodată în boala Werdnig-Hoffmann, fiind proprii cazurilor cu evoluţie cronică. Namba (1969) le semnalează într-un procent de 19% din cazurile de boala Kugelberg-Welander, iar Emery (1971) raportează valori aproape identice. Inegalitatea de diametru a fibrelor restante provine din hipertrofia elementelor normale inervate şi caracterul imperfect al inervaţiei colaterale (50).

Scanned with OKEN Scanner

Într-un studiu internațional (64) incluzînd peste 400 de cazuri de amiotrofii spinale pure, 79% dintre biopsii indicau leziuni neurogene, 18% prezentau leziuni mixte neuromiogene, iar 2% erau normale. Compoziția mozaicului muscular era modificată în sensul unei predominanțe a T_1, atrofia preferențială afectînd T_2.

4.2.4. Enzimograma serică

Aceasta a fost considerată în general normală, normalitate instituită ca un criteriu de diagnostic diferențial. O reevaluare recentă (265) consemnează creșteri masive ale CFK în 4% din cazuri, creșteri moderate fiind observate în 37% din probele analizate.

Creșteri ocazionale ale activității unor enzime de origine musculară în serul bolnavilor cu amiotrofii neurogene au mai fost semnalate în SLA (266).

Trebuie subliniat faptul că creșterile înregistrate nu ating niciodată amplitudinea valorilor curent observate la bolnavii cu DMP (191, 205, 266); de aceea normalitatea CFK seric, în contextul unei amiotrofii, rămîne totuși un argument important pentru originea denervativă (60, 192).

Alte anomalii biochimice ca asocierea cu cistinuria și leucinuria (206) sînt absolut fortuite.

Studiile corelative s-au dovedit foarte utile în eforturile de elucidare ale mecanismelor care induc amiotrofia neurogenă.

Leziunile focale au mult mai multe șanse de a trece neobservate la un examen EMG decît la biopsia musculară. Parametrii bioelectrici sînt mult mai des decît se crede infideli gradului de afectare morfologică a mușchiului; în schimb, există o corelație foarte bună între nivelul leziunilor medulare și teritorializarea leziunilor musculare (205, 241).

Aplicarea tehnicilor histoenzimatice în studiul țesutului nervos a permis punerea în evidență a unor anomalii chiar în zonele aparent nemodificate. Celulele restante au o activitate 5-nucleotidazică și ATP-azică subnormală, iar fosfataza acidă slab reactivă evocă o disfuncție lizozomală. Alterări evidente ale activităților ACHE, G-6-PDH, NADHTR pînă la areactivitate se observă în neuronii lezați, iar NADHTR și G-6-PDH, ca și fosfataza acidă și tiamin-pirofosfataza diminuează în astrocitele dilatate din capsula internă și din tractul corticospinal (218).

4.2.5. Factorii etiologici implicați în patogeneza ANM

Factorii genetici sînt evidenți în amiotrofiile spinale pure, într-o anumită măsură în complexul Guam și într-o proporție de 4% din cazurile sporadice de SLA (260).

Neoplaziile. S-a susținut incidența crescută a cancerului intestinal la această categorie de pacienți (109), fapt neconfirmat de alte statistici (260).

Poliomielita. Studiile epidemiologice (272) tind să demonstreze că ANM apar semnificativ mai frecvent la pacienții anterior afectați de poliomielită acută; corelația depășește cu mult șansa accidentală. Faptul a fost subliniat în special în legătură cu boala Werdnig-Hoffmann (19).

Traumatismele par a fi frecvent menționate în antecedentele cazurilor de SLA (164, 257, 260).

Afecțiunile vasculare. Neumayer (1967) semnalează frecvența fenocopiilor SLA în cadrul mielopatiei vasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Varia. Observaţii mai vechi au semnalat asocierea ANM cu hipertiroidismul, intoxicaţiile cu metale grele, cu triortocrezil-fosfat, iar recent s-a semnalat asocierea cu acromegalia (206).

momentul debutului şi de durata evoluţiei se disting două variante:

Tipul acut malign. Boala devine vizibilă clinic din primele şase luni de viaţă. Copilul este hipoton, flasc, nu poate să şadă şi nu va merge

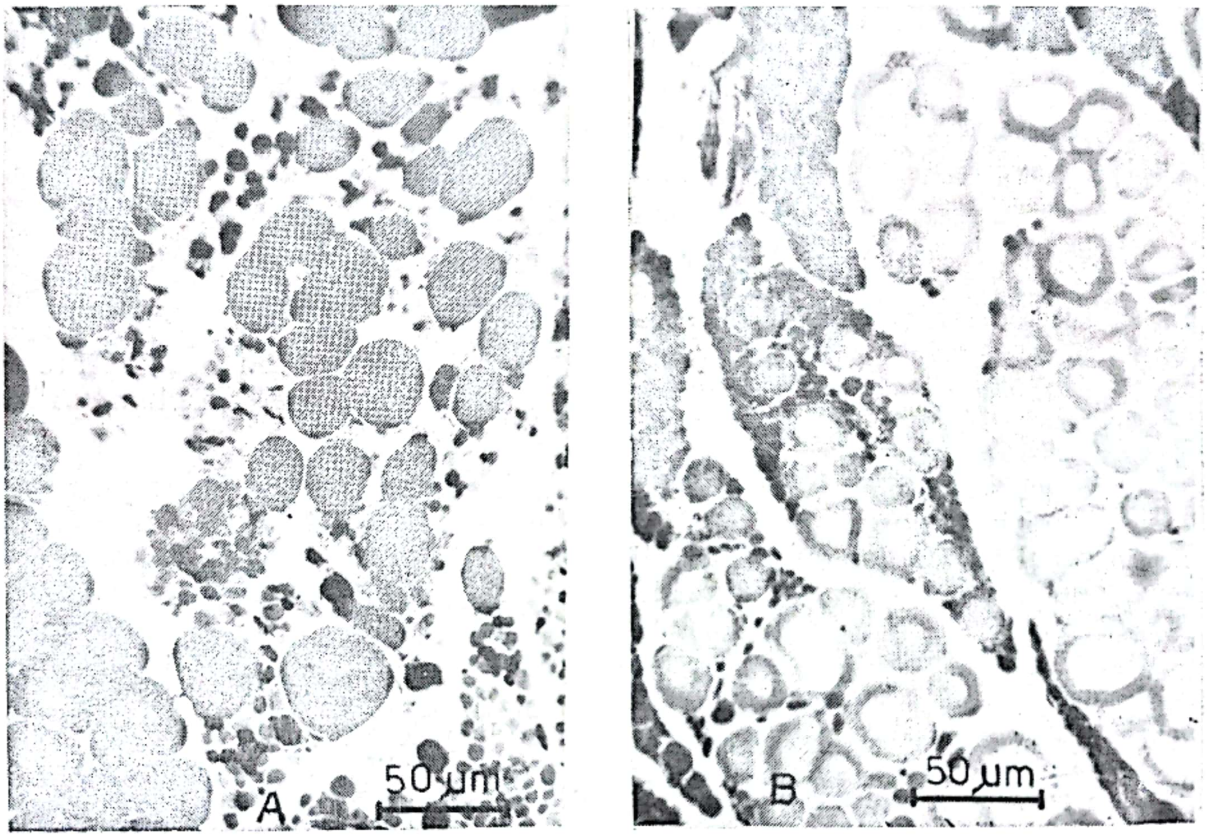


Fig. 4.1. — Biopsie musculară: atrofie insulară, (amiotrofie spinală tip Werdnig-Hoffmann).
A) ATP-aza miofibrilară, B) NADHTR.

4.2.6. Formele clinico-genetice ale ANM

4.2.6.1. Amiotrofiile spinale progresive

4.2.6.1.1. Atrofia musculară progresivă infantilă Werdnig-Hoffmann

Boala Werdnig-Hoffmann (WH) este una dintre cele mai frecvente afecţiuni genetice ale copilului, incidenţa sa fiind estimată la 1 la 20 000 de naşteri (194, 195). În funcţie de

niciodată. Evoluţia este fatală în decursul primilor trei ani de viaţă.

Afectarea musculaturii este generalizată şi foarte severă (196). Într-un studiu pe 76 de cazuri (194, 195) s-a observat că o treime prezentaseră simptoame prenatale, constînd din diminuarea mişcărilor fetale sau artrogripoză congenitală. Faptul fusese dealtminteri semnalat atît de Werdnig (1891), cît şi de Hoffmann în primele serii studiate. În restul

cazurilor, hipotonia, diminuarea forței și tulburările de supt sînt cele care atrag atenția.

Un caracter important al amiotrofiilor în WH este interesarea musculaturii paravertebrale, care determină tendința de cădere în față a copilului pus în poziție șezîndă, într-o atitudine batraciană. Sugestive pentru hipotonia extremă sînt abdomenul bombat și faciesul, cu gura deschisă și cu trăsături inexpresive.

Dispneea este permanentă și respirația diafragmatică. Intercurentele respiratorii sînt adesea fatale acestor bolnavi, a căror durată de viață variază între 5,9 și 8,9 luni; reprezentînd alături de fibroza chistică de pancreas cea mai frecventă cauză de deces dintre bolile autosomale (196), boala WH reprezintă o problemă de sănătate publică.

Areflexia este completă și generalizată asociată hipotoniei; amiotrofiile sînt în mare parte mascate de țesutul celular subcutanat abundent la sugari.

În general nu există semne supraspinale în ciuda realităților anatomopatologice. Totuși s-au semnalat cazuri cu spasticitate piramidală sau cu semne cerebeloase, care necropsic prezentau leziuni degenerative cerebelo-talamo-spinale (184). Alte asocieri morbide sînt oligofrenia (124), fenomene bulbare cu surditate și retinită pigmentară (6), ultima sintropie fiind semnalată și la adultul tînăr.

Tipul „benign". Realitatea evoluției benigne în boala WH, multă vreme contestată, este actualmente demonstrată (54, 176, 259). Existența acestei forme, care include circa un sfert din cazuri (86), a remaniat substanțial conceptul inițial despre amiotrofia spinală infantilă ca o afecțiune cu prognostic extrem de grav. Însuși Werdnig (1891) nota existența unor cazuri cu evoluție mai benignă și supraviețuire prelungită.

Cîteva studii recente (53, 54, 87, 146, 259) au analizat problema tipului benign, formulînd următoarele concluzii:

— există o mare variabilitate a manifestărilor clinice, membrele inferioare fiind predominant afectate;

— frecvența acestei variante nu este atît de rară, fiind comparabilă cu cea a DMP facioscapulohumerale sau a distrofiei miotonice. Dintre acești bolnavi, 7% trăiesc pînă la adolescență (25);

— examenul morfologic al mușchiului indică numeroase aspecte atipice „miogene" (50, 54, 86); examenul EMG poate furniza de asemenea date contradictorii, contrastînd cu aspectele absolut caracteristice proprii tipului malign;

— anomaliile bioelectrice, morfologice, clinice și biochimice sînt foarte greu corelabile. S-a raportat întreaga gamă de modificări morfologice de la atrofia T_1 (119) pînă la nediferențiere (75) sau la existența de fibre absolut normale. S-a susținut chiar că prezența unor rare fibre normale distribuite aleator într-o zonă de atrofie generalizată și metaplazie lipidică, ar fi o caracteristică a bolii WH;

— potențialele gigante care nu apar în tipul malign pot fi surprinse în tipul benign, a cărui evoluție permite reinervarea și hipertrofia UM.

Debutul este în general situat după vîrsta de un an prin interesarea musculaturii pelviene (semnul Gowers pozitiv). Retardarea motorie este evidentă, dar o proporție redusă din acești bolnavi au o perioadă ambulatorie tranzitorie.

Musculatura facială este mai puțin afectată, dar fasciculațiile limbii sînt aproape constante.

Scanned with OKEN Scanner

ROT se abolesc rapid şi se ajunge la imobilizare. Epilogul este acelaşi ca şi în forma malignă. Se cunosc cazuri (146, 149) care, debutînd în maniera bolii WH, au prezentat ulterior o lungă perioadă staţionară.

O problemă foarte dezbătută este aceea a unicităţii celor două tipuri de boală Werdnig-Hoffmann. Existenţa unor probanţi cu formă benignă în familii cu ereditate de amiotrofie spinală infantilă (176), spectrul continuu al duratei de supravieţuire (271) şi absenţa unor elemente diferenţiale obiective paraclinice pledează pentru unicitate (62, 63, 64, 80).

4.2.6.1.2. Amiotrofie spinală progresivă juvenilă pseudomiopatică Wohlfart-Kugelberg-Welander (WKW)

Primele simptome apar la vîrste variabile, dar în general începînd cu a doua decadă de viaţă. Simptomatologia este de alură pseudomiopatică, caracterizîndu-se prin deficit motor proximal, simetric, fibrilaţii şi fasciculaţii, iar uneori chiar pseudohipertrofii (130, 239).

Tabloul clinic caracteristic poate fi „impurificat" de existenţa hipertrofiei moleţilor (101), de interesarea oculofaringiană (157), de oftalmoplegie externă progresivă (2), oligofrenie (238). Se cunosc şi cazuri care mimau DMP facioscapulohumerală (16, 84) sau prezentau semne piramidale (193).

Distalizarea simptomelor este tardivă (204) şi constă frecvent doar într-un tremor fin al extremităţilor.

Aproximativ 60% din cazuri au un caracter familial (18, 37, 178, 223, 253), restul fiind considerate sporadice.

Se cunosc familii în care afecţiunea coexistă cu porfiria, oligofrenia şi sindactilia (238).

Există fără îndoială un anumit contingent de fenocopii induse probabil de poliomielită (38), care explică cazurile cu simptomatologie unilaterală (14).

Evoluţia bolii este lentă, progresivă, permiţînd o mobilizare îndelungată (15—30 de ani).

4.2.6.1.3. Atrofia musculară spinală scapuloperonieră

Deşi descrisă iniţial de Brossard (1886) şi studiată clinic de Dawidencow (1939), studiile sistematice datează doar din ultimul deceniu. Aceste studii au descifrat într-un fenotip comun două etiologii: denervativă (11, 61, 73, 76, 113, 116, 129, 144, 158, 160, 213, 247, 252, 262) şi miogenă (213); în fine, există cazuri cu simptomatologie mixtă neuromiogenă, confirmată EMG şi morfologic (116, 144, 243).

Fenotipic sînt caracteristice amiotrofiile cu distribuţie (facio-) scapuloperonieră, interesarea facială fiind mult mai discretă decît cea periferică (3, 76, 115, 262).

Faciesul este hipomimic şi uneori se observă buza de tapir, dar fonaţia şi deglutiţia nu sînt afectate. Musculatura scapulară şi grupul antero-extern al gambei sînt de asemenea atrofice; există o lentă tendinţă de proximalizare (84).

Debutul este în general în a doua decadă de viaţă, uneori chiar mai devreme; evoluţia este lentă şi rareori determină o invaliditate gravă (180, 243).

EMG este uneori foarte tranşantă (11, 84, 249, 262), dar în general există o intricare de potenţiale ample de denervare cu potenţiale hipovoltate, scurte, sugestive pentru un substrat miogen (116, 243). Aceeaşi ambiguitate lezională a fost consemnată

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 4.2. — DMP Becker-Kiener fotografiat alături de un caz de amiotrofie spinală juvenilă Wohlfart-Kugelberg-Welander.

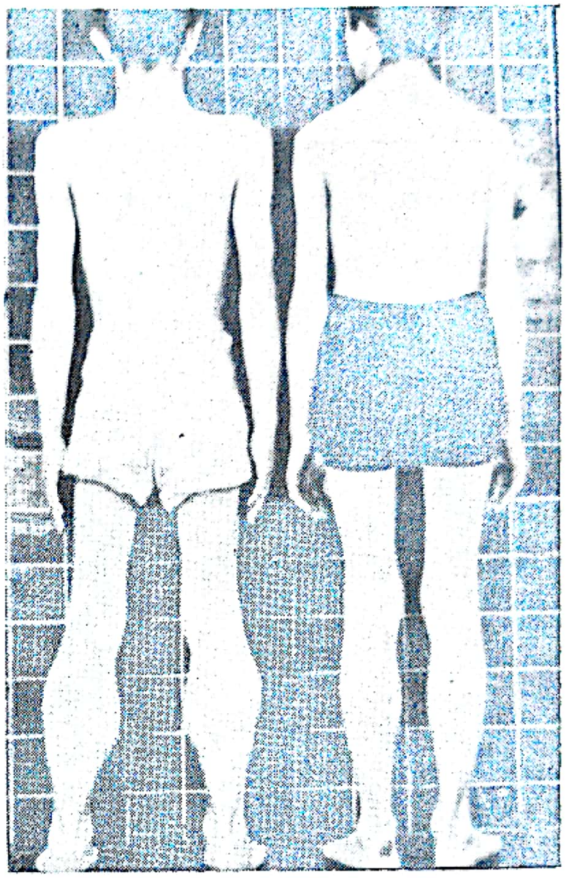
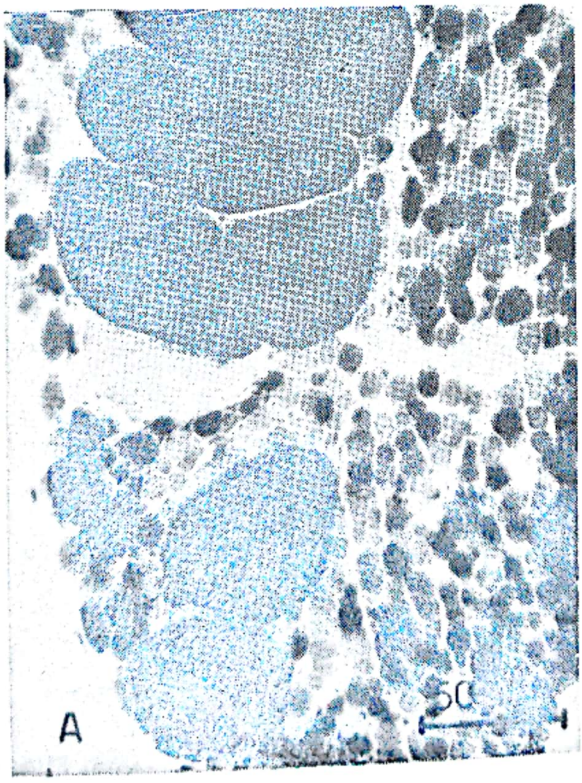
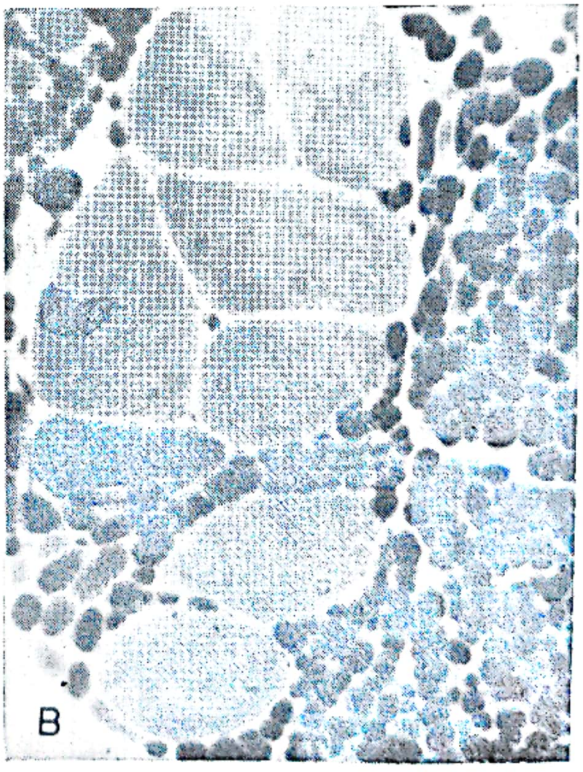


Fig. 4.3. — Biopsie musculară: atrofie bine delimitată, indiscriminată. Fibrele restante sînt evident hipertrofiate. Amiotrofie spinală infantilă, tipul „benign"
A) ATP-aza miofibrilară, B) ATP-aza preincubație, pH=4,35.





Scanned with OKEN Scanner

și de investigațiile morfologice (116, 213, 243).

Există cazuri verificate autopsic (243) în care leziunile miogene mus-

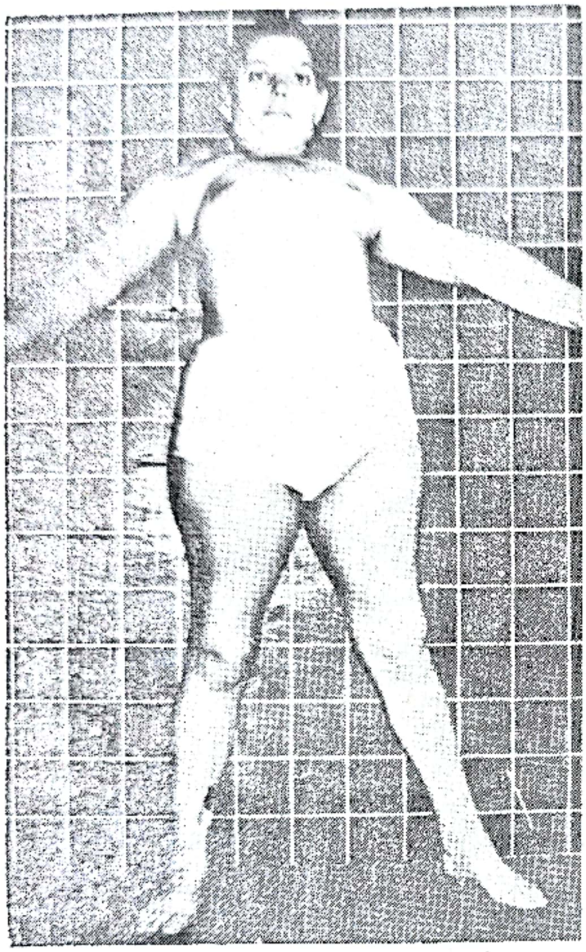


Fig. 4.4. — Amiotrofie (facio) scapuloperonieră miogenă.

culare corespundeau unei populații neuronale motorii normale.

Heterogenitatea genetică a sindromului care este compatibil cu transmisia X-recesivă (247), autosomal recesivă (61, 76), dar mai ales dominantă (116, 213), a pus în discuție autonomia sa reală sugerîndu-se încadrarea sa în cadrul bolii WKW, ca o expresie a heterogenității acesteia (84, 129).

4.2.6.2. Sindromul tip SLA

Sindromul tip SLA ilustrează interesarea supraspinală în ANM. Spre deosebire de alte afecțiuni ale neuronului motor periferic, în care leziunile anatomice supraspinale nu au de obicei o exteriorizare clinică (WH, amiotrofia tip Aran-Duchenne), sindromul SLA se caracterizează tocmai prin constanța fenomenelor piramidale. Se preferă termenul de sindrom, definind complexul simptomatic constituit din amiotrofii distale, fasciculații și semne piramidale, din cauza varietății circumstanțelor în care această simptomatologie se întîlnește, într-o formă mai mult sau mai puțin tipică; această varietate de circumstanțe care realizează fenotipul SLA nu recunoaște în nici un caz un numitor comun din punct de vedere etiologic (150).

Într-o primă încercare de clasificare, bazată pe criterii anatomoclinice și genetice, Espinosa și colab. (1962) disting o formă sporadică, o formă ereditară dominantă și forma „letica" observată în Guam.

În descrierea ce urmează se vor prezenta următoarele variante ale sindromului SLA:

Tipul sporadic al adultului (Charcot), cu variantele:

— forma generalizată, clasică;
— forma bulbară;
— forma pseudopolinevritică;
— tipul juvenil;
— formele ereditare;
— complexul Guam (SLA-parkinsonism-demență).

Simptomatologia generală a fost admirabil definită de Charcot (1874) și se rezumă la următoarele simptome fundamentale:

— Amiotrofii distale, nu neapărat simetrice, progresive, precedate de fasciculații;

Scanned with OKEN Scanner

— Semne piramidale: Babinski, hiperreflexie, ultima cu anumite particularități în forma pseudopolinevritică;

— Fenomene bulbare.

4.2.6.2.1. Tipul sporadic al adultului (Charcot)

Forma generalizată clasică. Este cea mai frecventă dintre variantele tipului adultului și are evoluția cea mai lentă (232). Semnele de neuron motor central sînt pe primul plan. Simptomatologia apare inițial la nivel brahial, evoluează descendent spre membrele inferioare și numai în ultimă instanță afectează musculatura cu inervație bulbară.

Forma bulbară. Este a doua ca frecvență și evoluează malign. Simptomatologia interesează musculatura inervată de nucleii motori bulbo-pontini, care sînt și sediul leziunilor anatomice majore (22).

Forma pseudopolinevritică. Această formă, relativ atipică, ridică probleme dificile de ordin diagnostic. Simptomatologia este aproape pur periferică, elementele piramidale fiind foarte discrete (10, 39, 234). Debutul este distal, la membrele inferioare și simulează o pareză de sciatic popliteu extern; aspectul bolnavului evoluează adesea spre cel de atrofie peronieră, cu care este frecvent confundată.

Areflexia este caracteristică, pentru ca la un moment dat să se înregistreze o hiperrflexie tranzitorie.

Fenomene senzitive de tip hipoestezic pot apărea în mod tranzitoriu; fenomenele algice descrise de Pierre-Marie și Patrikios (1918) sînt contestate de autorii moderni (74).

Asimetria amiotrofiilor este aproape constantă, cel puțin la debut. Semnele piramidale apar tardiv și rămîn adesea abia schițate.

Forma pseudopolinevritică de SLA predomină net la sexul feminin.

Evoluția este fie lent progresivă, fie în puseuri care afectează succesiv alte teritorii musculare.

Tipul sporadic al adultului, indiferent de forma clinică, evoluează progresiv într-un ritm neuniform. Într-un studiu electrofiziologic, Brown și Jaatoul (1974) au demonstrat că pierderea inițială de UM este foarte rapidă, dar acest ritm descrește odată cu evoluția.

Prognosticul variază în funcție de forma clinică. Forma bulbară, mai frecventă la bătrîni și la sexul masculin, are un prognostic sever (durata medie de evoluție $2,5 \pm 1,4$ ani). Formele spinale evoluează mai lent ($4,7 \pm 3,4$ ani). Apariția fenomenelor bulbare este aceea care precipită evoluția (23, 233).

Forma bulbară evoluează mai grav la tineri (233), dar incidența maximă este între 40 și 60 de ani.

Unele statistici (114) sînt dificil de interpretat din cauza orientării nosologice excesiv de analitice a autorilor, precum și a faptului că aceștia nu furnizează indicații exacte asupra evoluției și aspectului anatomopatologic.

EMG. Traseele EMG au toate atributele denervării. Ca un fapt particular s-a semnalat uneori o reacție miastenică la frecvențe medii de stimulare (174). Latența terminală este uneori prelungită (28, 29).

EMG a furnizat unele indicații, corelabile cu cele de ordin histoenzimatic, asupra prezenței unei populații minoritare de UM rezistente la denervare.

Morfopatologia. Populația neuronală a cornului anterior este uneori aproape dispărută, iar eventualii neuroni restanți conțin depozite abundente de lipofuscină. Populația neu-

Scanned with OKEN Scanner

ronală a cornului posterior este normală, ca și căile senzitive (40).

Atît în neuronii motori medulari, cît și în cei din aria motorie frontală se observă numeroși corpi amilacei, pobabil produși de metabolism anormal structurați, pe care astrocitele nu-i pot metaboliza (5, 218).

Uridina tritiată este normal încorporată chiar de neuronii lezați, ceea ce înseamnă că nu există anomalii ale metabolismului ARN, de tipul celor semnalate în afecțiuni virale sau genetice (68).

La nivelul fasciculelor piramidale se observă în special leziuni demielinizate.

Se cunosc cazuri (79, 107, 163) de SLA forma pseudopolinevritică la indivizi de origine nord-americană, care prezentau leziuni de degenerescență neurofibrilară („tangles") și corpi Hirano, fără plăci senile, în cornul Ammon; aceste aspecte sînt similare celor observate în complexul Guam. Desigur ele pot constitui observații incidentale, unul dintre pacienți (163) fiind boxer; în creierul pugiliștilor asemenea modificări au mai fost semnalate.

Particule de tip viral localizate intermiofibrilar adiacente benzii Z, niciodată intranuclear, au fost semnalate nu numai în biopsia musculară, ci și în neuroni (188). Culturile celulare din mușchiul și SNC ale acestor bolnavi nu prezentau asemenea particule. Nu s-a semnalat nici o compatibilitate imunologică între acești corpusculi și serul bolnavilor, considerîndu-se modificarea ca nespecifică*. De fapt asemenea modificări au fost observate în numeroase afecțiuni, de la polimiozite pînă la Kurù.

Studiul morfometric al mușchiului (66) nu a pus în evidență modificări particulare în SLA.

Structura PNM este modificată în mod nespecific în sensul unei hipersegmentări, care pare totuși mai exprimată decît în alte ANM (21).

Nici investigația ultrastructurală ale mușchiului nu au particularizat SLA în raport cu alte denervări.

Biochimia proteinelor mielinice în SLA a fost studiată electroforetic, constatîndu-se apariția unei fracțiuni masive care migra în urma benzii M, fracțiune prezentă doar la nivelul neuronilor motori, dar lipsind în omogenatele obținute din axon. Proteinele totale erau scăzute, dar proteina bazică encefalitogenă, nu era modificată (189).

Nu au fost confirmate anomaliile metabolismului glucidic presupuse anterior (173, 256).

4.2.6.2.2. Tipul juvenil al SLA

Existența unui tip juvenil de SLA a fost dubitată pînă recent, chiar de autorități în materie (22). Într-un studiu pe 111 cazuri de SLA, doar un singur pacient avea la debutul bolii sub 30 de ani (81).

Într-un studiu necropsic recent, foarte complet, incluzînd investigații histoenzimatice, se confirmă indubitabil realitatea tipului juvenil (43).

Examenul necropsic al unui copil de 12 ani a permis identificarea unui aspect morfologic particular SLA juvenile (183). Celulele motorii prezentau incluzii citoplasmatice conținînd ARN (182), incluzii care nu au fost niciodată semnalate în forma clasică a adultului. Între cele două tipuri de SLA există diferențe și în ceea ce privește distribuția leziunilor

* Totuși s-a raportat faptul că serul pacienților cu SLA are o toxicitate specifică asupra neuronilor în cultură, serul provenit din alte afecțiuni fiind lipsit de aceste proprietăți (270).

Scanned with OKEN Scanner

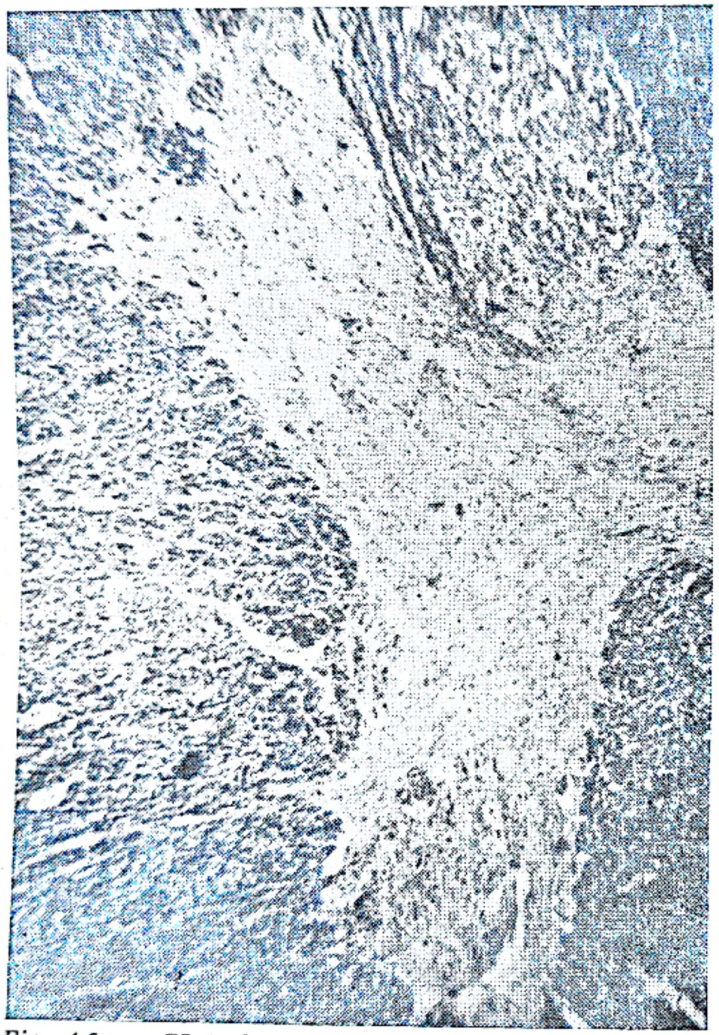


Fig. 4.5. — SLA forma bulbară; depopularea zonei motorii medulare și demielinizarea cordonului lateral (Luxol-Fast blue) (×15)

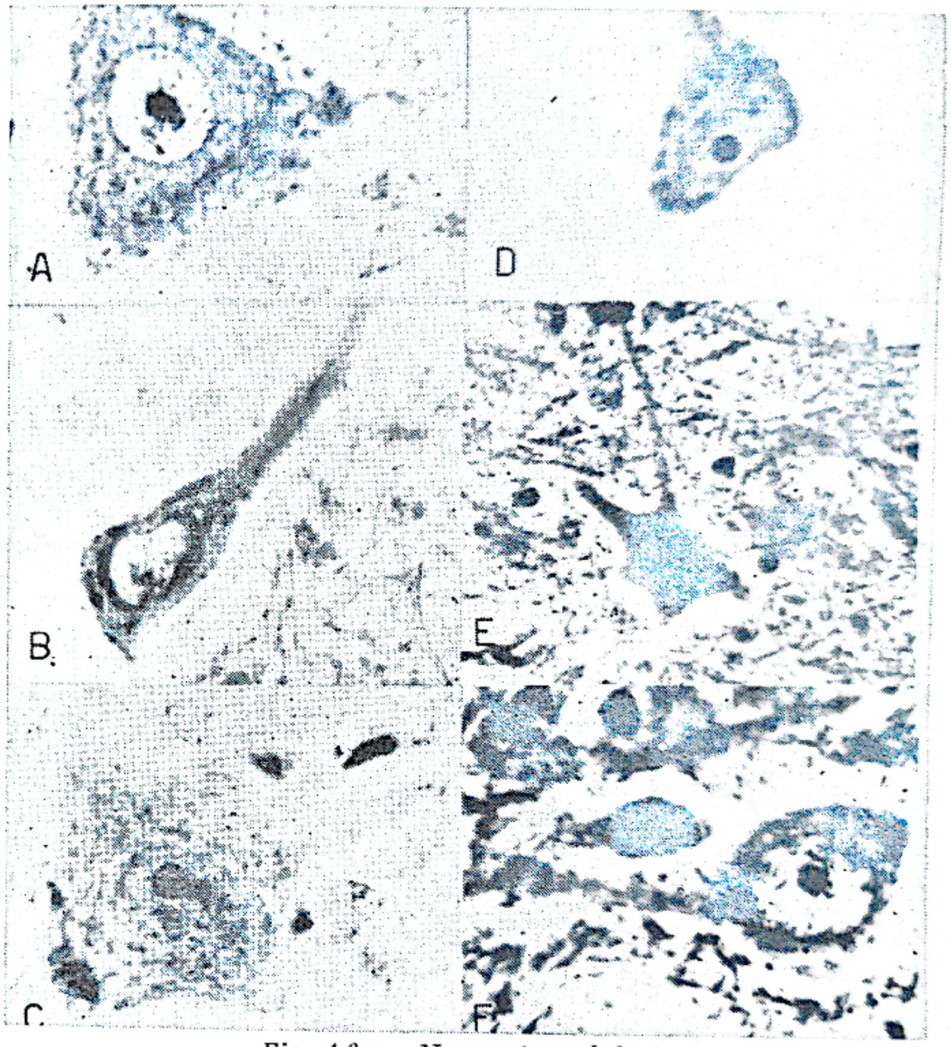


Fig. 4.6. — Neuroni medulari

A) Artrogripoză neurogenă: discretă cromatoliză perinucleară, nucleol mare tahicrom (Nissl). B) Boala Werdnig-Hoffmann: pericarion atrofic, cu silueta gracilă și tasarea substanței cromatofile (Nissl). C) SLA: neuron motor prezentînd cromatoliză sectorială alături de un corpuscul eozinofil (hemotoxilină, eozină). D) SLA: hipercromie difuză a citoplasmei și nucleu excentric (Klüver-Barrera). E) SLA: citopicnoză și destructurare tip „tangle" (Loyez). F) SLA: boala Werdnig-Hoffmann: neuron balonizat (Loyez).

Scanned with OKEN Scanner

neurofibrilare, care în tipul juvenil sînt mai frecvente în celulele corticale decît în nucleii motori bulbopontini. Incluziile diferă de cele semnalate în WH (112, 122) și de cele observate într-un caz de ANM prezentat de Schochet și colab. (1969). Incluziile derivă din substanța Nissl. Incluziile, degenerescența neurofibrilară și cromatoliza sînt rezultatele unor mecanisme apropiate, dar nu identice.

4.2.6.2.3. Forma familială

Aran (1850) (citat după 47) observase cu două decenii înainte de descrierea lui Charcot, două cazuri familiale de SLA. Cazurile raportate ulterior, trecute în revistă de cîteva lucrări de sinteză (47, 187, 248), beneficiază de studii genetice atente, dar rareori au fost investigate corespunzător din punct de vedere morfologic; ori tocmai pe considerente morfologice Hirano și colab. (1967) definesc forma familială de SLA ca un subgrup caracterizat prin degenerescența fasciculelor piramidale și spinocerebeloase și incluzii hialine în motoneuronii spinali. Leziunile căilor piramidale sînt de tip demielinizant. Leziunile cordoanelor posterioare, semnalate și în cazurile sporadice, rămîn fără exteriorizare clinică (40); procesul patologic poate afecta și coloana Clarke (48). Uneori leziunile cordonale lipsesc (48, 242).

Structura incluziilor observate în formele dominante a fost recent precizată (122): un sîmbure central dens, granular, plasat într-o masă hialină care constituie un halou, amintind de corpii Lewy. Din zona densă emană filamente radiale. Histochimic s-a putut preciza prezența sfingomielinei.

Datorită argirofiliei moderate, corpii hialini din SLA dominant se diferențiază de cei observați în boala Alzheimer, în complexul Guam și în parkinsonismul postencefalitic (112), apropiindu-se în schimb de leziunile experimentale produse de colchicină și vinblastină.

În forma familială recesivă s-au descris în cortexul motor, incluzii PAS pozitive structural apropiate de corpii Lafora (186).

Incidența formelor familiale este apreciată foarte variat, cifra maximă raportată fiind 12% din totalitatea cazurilor de SLA (94). Riscul empiric este de 50% pentru fii și 30% pentru frați.

4.2.6.2.4. Complexul Guam: SLA-parkinsonism-demență

Kurland și Mulder (1954) au sesizat prevalența deosebită a SLA și a unei forme de parkinsonism cu demență (PD) la populația autohtonă chamoros din insula Guam.

Studii epidemiologice ulterioare (58, 210) au demonstrat pe de o parte, asocierea celor două afecțiuni într-un complex SLA-PD, iar pe de altă parte, că și indivizi aparținînd altor rase pot prezenta în mod excepțional o simptomatologie similară. Prevalența SLA este de 100 de ori mai mare în insulele Guam și Rota, decît în orice altă regiune a globului pentru care există date statistice ($360 \cdot 10^{-5}$ față de $4 \cdot 10^{-5}$ în populația S.U.A.).

Comunitatea patogenică a SLA și PD este sugerată de identitatea vîrstei de debut, distribuția pe sexe și coexistența celor două tablouri clinice la același individ (104, 138 a). Afecțiunea are o netă preponderență la sexul masculin.

Durata medie de viață este de 4,2 ani pentru SLA pură, 3,8 ani pentru PD și 4,5 ani pentru cazurile mixte.

Prezența complexului Guam la indivizi de altă origine etnică a fost

Scanned with OKEN Scanner

semnalată în special la filipinezi, deosebit de receptivi la SLA (136). Totuși, absența degenerescenței neurofibrilare de tip Alzheimer în aceste cazuri indică o formă de SLA particulară, diferită de cea observată în insula Guam și în peninsula Kii (156). În peninsula Kii, SLA are o prevalență de $4 \cdot 10^{-5}$, dar nu se asociază niciodată cu PD (13).

Un alt focar cu o prevalență deosebită a ANM este Noua Guinee (85). Pe de altă parte nu există nici o probă că și alte afecțiuni ale UM ar avea o incidență crescută în insula Guam (42).

Un argument foarte concludent asupra relațiilor dintre SLA și PD, în cadrul complexului Guam, este constituit de prezența unui tip particular de degenerescență neurofibrilară cu formare de corpi granulo-vacuolari (104). Degenerescența neurofibrilară tip Alzheimer este leziunea comună cea mai frecventă; 50% dintre necropsii o relevă. Deși acest tip de modificare nu este specific (a fost descris și în unele cazuri caracterizate clinic prin distonie, demență, ataxie și sindrom pseudobulbar — 239), el nu a fost semnalat niciodată în cazurile familiale de SLA, în neuropatia de Jamaica, în Kurù sau la filipinezii din Guam (105), deși survine și în unele cazuri de SLA din peninsula Kii (275).

Degenerescența Alzheimer nu apare niciodată asociată cu plăcile senile în complexul Guam, asociere aproape constantă cel puțin în zona Sommer și în cornul Ammon la persoanele vîrstnice. Aceste particularități morfologice confirmă individualitatea complexului Guam ca entitate anatomoclinică.

Într-un studiu comparativ între SLA clasică și complexul Guam (107), analiza statistică a datelor clinice scoate în evidență că acesta din urmă debutează la o vîrstă mai tînără și are în general o evoluție mai lentă. Semnele piramidale preced pe cele bulbare. Din alte puncte de vedere nu există diferențe fenotipice între SLA din complexul Guam și forma clasică, în ciuda particularităților anatomopatologice (59).

Asupra etiologiei sindromului SLA-PD persistă o anumită perplexitate (27): etiologia virotică (virus lent) nu a putut fi demonstrată, iar relațiile mendeliene simple sînt inexistente în această populație.

4.2.6.3. Atrofia musculară progresivă Aran-Duchenne

Existența ca entități distincte a atrofiei musculare progresive Aran-Duchenne, ca și a paraliziei bulbare progresive Duchenne este îndoielnică. Ele reprezintă mai probabil forme atipice ale altor ANM. Această reconsiderare este impusă pe de o parte de inconsistența fondului genetic al afecțiunilor, iar pe de altă parte de existența constantă a leziunilor supraspinale la toate cazurile autopsiate (81).

Evoluția rapidă a unor cazuri, care adesea nici nu ajung pînă la stadiul de areflexie, fiind dominate de simptomatologia bulbară, este foarte sugestivă pentru un sindrom SLA. Probabil că aceeași apartenență nosologică corespunde și așa-numitei paralizii bulbare juvenile progresive Fazio-Londe. O formă particulară de paralizie bulbo-pontină semnalată sporadic de literatură (152, 190) este afiliată recent grupului SLA (250).

S-au raportat cazuri în care fenomenele bulbare erau asociate cu surditate, amiotrofii și retinită pigmentară (6), nervul periferic fiind normal (193).

Scanned with OKEN Scanner

Formele juvenile lent progresive de paralizie bulbară sînt considerate variante ale bolii WKW, căreia i se atribuie un spectru larg de manifestări fenotipice (153). Un argument pentru această lărgire a cadrului său nosologic îl constituie cazurile cu aparenţă de DMP facioscapulohumerală (76, 84), formele generalizate (160) şi cele distale (57, 159, 160, 181). Aceeaşi impresie de diversitate o furnizează şi examenele anatomice în formele WKW, care au consemnat constant leziuni supraspinale, în special reducerea populaţiei neuronale în nucleii motori bulbo-pontini, de obicei fără expresie clinică; fasciculele piramidale sînt întotdeauna integre.

O formă particulară de ANM infantilă, constînd în contracturi, care determină deformări, şi amiotrofii marcate, cu evoluţie fatală între 11 şi 15 luni, a fost raportată ca o formă foarte precoce de ANM cu interesare supraspinală. Diferenţele faţă de boala WH sînt evidente şi anatomopatologic, coloana Clarke, claustrum şi coarnele laterale, nucleii hipoglos şi ambiguu prezentînd leziuni vacuolare grave. Leziuni similare, dar mai atenuate, au fost observate şi în nucleul talamic ventro-lateral.

O afecţiune similară a fost descrisă la şoarece (56).

4.2.6.4. Interesarea periferică în eredoataxii

Există numeroase forme de trecere între boala Charcot-Marie-Tooth şi eredoataxii. Amiotrofiile distale şi tulburările distonice condiţionează modelarea atît de caracteristică a piciorului Friedreich.

VCM este diminuată. Anatomic, aceste forme nu diferă de amitrofia peronieră în ceea ce priveşte leziunile periferice.

Se cunosc asocieri între SLA şi degenerescenţa spinocerebeloasă, care reprezintă pledoarii în favoarea unui tip lezional multisistemic (258). În aceste cazuri se impune de asemenea menţionată absenţa tulburărilor de sensibilitate, în ciuda leziunilor cordoanelor posterioare (40).

4.2.6.5. Atrofia cortico-striato-spinală Jakob-Creutzfeld

Interesarea periferică în acest sindrom se reduce la amiotrofii, care evoluează în cadrul complexului simptomatic caracteristic, dominat de mioclonii, ataxie, semne piramidale şi demenţiere progresivă.

Leziunea cea mai evidentă, dar nici specifică nici constantă, este encefalita spongiformă.

4.2.6.6. Fenocopii ale ANM

În expresii fenotipice variate, în special ca amiotrofii asociate unei simptomatologii neurologice polimorfe, afecţiuni generale ca senilitatea, boala canceroasă şi mielopatia ischemică, pot induce fenocopii ale ANM.

Existenţa unei ANM specifice bolii canceroase susţinută cu fervoare de unii autori (185) nu este în general acceptată. În schimb, PNP şi sindromul miasteniform paraneoplazic îşi justifică individualitatea.

Mielopatia ischemică poate determina un tablou caracterizat prin adinamie şi fatigabilitate musculară, în special la nivelul membrelor inferioare, acompaniat de tulburări senzitive moderate dar inechivoce. Lacune ischemice în cornul anterior au fost semnalate în asemenea cazuri de Neumayer (1967).

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. ABBOTS K. H., MITTS M. G. — În: Handbook of clinical neurology, vol. VIII (P. J. Vinken, G. W. Bruyn, editori), North Holland, Amsterdam, 1970, 321—356.
2. ABERFELD D. C., NAMBA T. — — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1969, 20, 253—256.
3. ACILONA V., VIRUEGA A., MORALES F., ALBERCA R. — *Riv. Neurol.*, 1975, 14, 364—369.
4. ADACHI M., TORII J., SHER J., RATINOFF E., ARONSON S. M., LEPOVSKY A. — *J. Neurol. Sci.*, 1971, 13, 13—25.
5. AFIFI A. K., ALEU F. P., GOODGOLD J., MACKAY B. — *Neurology, (Minneap.)*, 1966, 16, 475—481.
6. ALBERCA R., MONTERO C. — *Arch. Neurobiol.*, 1973, 36, 3—14.
7. ALBUQUERQUE F. X., McISAAC J. — *Exp. Neurol.*, 1970, 26, 183—202.
8. ALBUQUERQUE F. X., SCHUH F. T., KAUFFMANN F. C. — *Pflügers Arch.*, 1971, 328, 36—50.
9. ALBUQUERQUE F. X., WARHICK J. E., TASSE J. R., SANSSOHE F. M., *Exp. Neurol.*, 1972, 37, 607—634.
10. ALEMA G., BRUSA A., PASTORINO P., SACCO G. — *J. Neurol. Sci.*, 1967, 4, 241—257.
11. AMICI R., CARACENI T., NEGRI S. — *Sist. Nerv.*, 1966, 5, 327—355.
12. AMICK L. D., SMITH H. L., JOHNSON W. W. — *Acta neurol. scand.*, 1966, 42, 275—295.
13. ARAKI S., IWAHASHI Y.. KUROIWA Y. — *J. Neurol. Sci.*, 1967, 4, 279—287.
14. ASAO H., YAMAMOTO I., HAI B. — *Wakayama med. Rep.*, 1965, 9, 161—165.
15. AXELLSON L., THESLEFF S. — *J. Physiol. Scand.*, 1959, 147, 178—193.
16. BARSY TH. De, HARIGA J., CLAES C. — *l'encéphale*, 1966, 6, 541—557.
17. BAJUSZ E. — *Science*, 1964, 145, 938—939.
18. BECKER E. P. — Z. menschl. Vererb. u. Konstit.-Lehre, 1964, 37, 193—220.
19. BECKMANN R., MANZ F., MOSER R. — *Mschr. Kinderheilk*, 1970, 118, 41—44.
20. BELMAR J., EIZAGUIRRE C. — *J. Neurophysiol.*, 1966, 29, 425—441.
21. BJORNSKOV E. K., DEKKER N. P., NORRIS H. F., STUART M. E. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1975, 32, 711—712.
22. BONDUELLE M. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1965, 15, 3 911—3 924.
23. BOMAN K., NEURMAN T. — *Acta neurol. scand.*, 1967, 43 : 489—498.
24. BOUCHER M. M., TROUILLAS P., CHAZOT G., TRILLET M. — *Rev. Neurol.*, 1970, 122, 283—290.
25. BRANDT S. — Verdnig-Hoffmann's infantile progressive muscular atrophy, Munksgaard Kojnar, Copenhagen, 1950.
26. BREWIS M. R., PASKANZER D. C., ROLLAND C., MILLER M. — *Acta psychiat. neurol. scand.*, 1965, 24, 66.
27. BRODY J. A., HIRANO A., SCOTT M. — *Neurology (Minneap.)*, 1971, 21, 528—536.
28. BROWN J. C., JOHNS R. S. — *Johns Hopk. med. J.*, 1970, 127, 55—63.
29. BROWN W. F., JAATOUL N. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1974, 30, 242—248.
30. BROWNELL B., OPPENHEIMER D. R., TREVOR-HUGHES J. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1970, 33, 338—358.
31. BUCHTHAL F., ROSENFALCK P. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1966, 20, 321—336.
32. BUCHTHAL F., OLSEN P. Z. — *Brain*, 1970, 93, 15—30.
33. BUCHTHAL F., DAHL K., ROSENFALCK P. — *Acta physiol. scand.*, 1973, 87, 261—269.
34. BUCHTHAL F. — În: Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology, 16 B (A. Remond, editor), Elsevier Uitgevery, Amsterdam, 1973, 63.
35. BUCHTHAL F., KAMIENIECKA Z., SCHMALBRUCH H. — În: Exploratory concepts in muscular dystrophy II (A. T. Milhorat, editor), Excerpta Medica, Amsterdam, 1974, p. 526—551.
36. BULLER A. J., ECCLES J. C., ECCLES R. M. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1960, 150, 417—439.

Scanned with OKEN Scanner

242. TAKAHASHI K., KAMEYAMA M. — *J. Neurol. Sci.*, 1972, 16, 465—479.
243. TAKAHASHI K., NAKAMURA H., HAKAMURA R. — *J. Neurol. Sci.*, 1974, 23, 575—583.
244. THESLEFF S., VYSKOCIL P., WARD M. R. — *Acta physiol. scand.*, 1974, 91, 196—202.
245. THESLEFF S., WARD M. R. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1975, 244, 313—323.
246. THIEFFRY S., ARTHUIS M., BARGETON E. — *Rev. Neurol.*, 1955, 93, 621—644.
247. THOMAS P. K., CALNE D. B., ELLIOTT C. F. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1972, 35, 208—215.
248. THOMSON A. F., ALVAREZ F. A. — *J. Neurol. Sci.*, 1968, 8, 101—117.
249. THORNTON C. S. — *Amer. Zool.*, 1968, 8, 785—792.
250. TRILLET M., GIRARD P. F., SCHOTT B., RAMEL R., WOEHRLE R. — *Lyon Med.*, 1970, 223, 145—153.
251. TRUOG P., WASER P. G. — Nannyn-Schmiederbergs Arch. Pharmak., 1970, 266, 101—112.
252. TSUKAGOSHI H., TAKASU T., YOSHIDA M., TOYOKURA Y. — *Clin. Neurol. (Tokyo)*, 1969, 9, 511—517.
253. TSUKAGOSHI H., SHOJI H., FURUKAWA T. — *Neurology (Minneap.)*, 1970, 20, 1 188—1 193.
254. TUCEK S. — *Exp. Neurol.*, 1973, 40, 23—35.
255. TURNER J. C., MANCHESTER M. — *Biochem. biophys. Acta (Amst.)*, 1973, 299, 612—619.
256. UTTERBACK R. A., CUMMINS A. J., CAPE J. A., GOLDENBERG J. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1970, 33, 544—547.
257. VAN BOGAERT L., LEY R. A., NYSSON. — *Acta psychiat. neurol.*, 7: 873—893 (1932).
258. VAN BOGAERT L., MARTIN L., MARTIN J. J. — *Acta neurol. belg.*, 1965, 65, 845—872.
259. VAN WIJGAARDEN G., BETHLEM J. — *Brain.*, 1973, 96, 163—170.
260. VEJJAJIVA A., FOSTER J. B., MILLER H. — *J. Neurol. Sci.*, 1967, 4, 299—314.
261. VITAL Cl., JULIEN J., VALLAT J. M., Le BLANC M. — *Rev. Neurol. (Paris)*, 1970, 122, 15—28.
262. VOICULESCU V., GHEORGHIU M., GABOR S. — *Neurologia (Buc.)*, 1970, 15, 315—323.
263. WALKER S. M., SCHRODT G. R. — *J. Cell. Biol.*, 1968, 37, 364—369.
264. WECHSLER W., HAGER H. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1962, 203, 111—112.
265. WELCH K. M. A., GOLDBERG D. M. — *Neurology (Minneap.)*, 1972, 22, 697—702.
266. WELCH K. M. A., GOLDBERG D. M. — *J. Neurol. Sci.*, 1973, 19, 225—234.
267. WILLIAMS E. R., BRUNFORD A. — *Clin. Chim. Acta*, 1970, 27, 53—56.
268. WISNIEWSKI H., TERRY R. D., HIRANO A. — *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1970, 29, 163—176.
269. WOHLFART G., FEX J., ELLIASSON S. — *Acta psychiat. neurol. scand.*, 1955, 30, 395—406.
270. WOLFGRAM F., MYERS L. — *Science*, 1973, 179, 579—580.
271. ZELLWEGER H., SCHNEIDER H. J., SCHULDT D. R., MERGNER W. — *Helvetica Paed. Acta*, 1969, 24, 92—105.
272. ZILKHA K. J., PAYLING-WRIGHT G. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1962, 55, 1 028—1 030.
273. YELLIN H. — *Exp. Neurol.*, 1967, 19, 92—103.
274. YELLIN H. — *Anat. Rec.*, 1967, 157, 345.
275. YASE Y., MATSUMOTO N., AZUMA K., NAKAI Y., SHIRAKI H. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1972, 27, 118—128.

Scanned with OKEN Scanner

5

PATOLOGIA NERVULUI MOTOR

În ciuda heterogenității lor etiologice, polineuropatiile (PNP) se manifestă printr-o simptomatologie clinică relativ stereotipă, ceea ce indică modalitățile reactive limitate de care dispune nervul; nuanțele diferențiale sînt în primul rînd expresia „proceselor intermediare", termen imaginat pentru desemnarea evenimentelor interpuse între factorul etiologic și expresia clinică (296).

5.1. Morfologia nervului motor

Fibra motorie constituie prelungirea axonică a motoneuronului spinal. Este o fibră mielinică aparținînd tipului A cu secțiunea variind între 1 și 15 μm, plasată într-o incizură a celulei Schwann (S). Limita între două celule S este marcată pe fibra mielinică de nodul Ranvier.

Axonul conține un reticul endoplasmatic neted, mitocondrii și numeroși microtubi și microfilamente. Microtubii, denumiți neurotubi, au un diametru de aproximativ 25 nm, fiind compuși dintr-un perete de 5 nm și o zonă axială de 14 nm. Neurofilamentele au aceeași structură tubulară, dar sînt mai subțiri (10 nm), peretele ocupînd două treimi din diametru, iar zona centrală prezintă o densitate optică redusă. Ambele tipuri de structuri nu sînt ramificate, fiind dispuse strict paralel cu axul fibrei nervoase. Neurotubii sînt mai numeroși în fibrele amielinice, iar numărul lor descrește paralel cu creșterea diametrului axonal.

Teaca de mielină are o structură laminată concentrică, cu o periodicitate, măsurată pe fibra nefixată prin metoda de difracție în raze X, de circa 18 nm.

Imaginea electronooptică variază în funcție de metoda de fixare. După fixare în glutaraldehidă urmată de acid osmic, periodicitatea între două linii de maximă densitate este de 150—180Å. Spațiul interperiodic are o densitate electronică redusă. Se consideră că periodicitatea rezultă din fuziunea plasmolemei interne și respectiv, externe pe elementele S. Spațiul interperiodic este în relație liniară cu diametrul axonal (125); fibrele cu diametru mare dispun de o teacă de mielină relativ mai subțire.

Scanned with OKEN Scanner

Distanţa dintre două noduri Ranvier (segmentul internodal) este de asemenea corelat direct cu diametrul fibrei.

Pe unele segmente ale fibrei prelungiri citoplasmatice ale celulelor S se inseră pe teaca de mielină la nivelul liniei dense pe care o segmentează, realizînd incizurile Schmidt-Landtermann; adesea în această incizură se insinuează un neurotub. Frecvenţa incizurilor Schmidt-Landtermann este variabilă de la un nerv la altul: ele sînt mai numeroase în fibrele tinere sau regenerate şi apar numai în cele conţinînd cel puţin 20 de lamele mielinice, fiind de obicei plasate în vecinătatea nodului Ranvier (102).

Nodul Ranvier are o structură complexă, fiind mai mult decît o simplă delimitare a două celule S. Elementele schwanniene adiacente trimit proiecţii (expansiuni sau procese S) care se interdigitează pînă la obstruarea spaţiului de separare. Membrana bazală este mult îngroşată prin depozite de mucopolizaharide acide, existînd şi o bandă electronodensă subaxolemală, ce reduce distanţa faţă de teaca de mielină, la nivelul nodului fiind complet întreruptă.

Segmentul iniţial al axonului, ca şi cel care urmează ultimului nod Ranvier, nu sînt mielinizate, dar păstrează zona electronodensă subaxolemică descrisă la nodul Ranvier (125).

Trebuie subliniat, ca un fapt de deosebită semnificaţie în patologia nervului, că teaca mielinică periferică este opera elementelor S în timp ce mielinizarea centrală, inclusiv cea pericarională, este un produs al activităţii oligodendrogliale. Distincţia de ordin mielogenetic explică pe de o parte diferenţele dintre mielina centrală şi cea periferică, iar pe de altă parte, posibilitatea ca neuronul motor, deşi funcţional o structură periferică, să fie potenţial implicat într-un proces demielinizant central.

De-a lungul traiectului său, nervul emite numeroase colaterale destinate inervării fibrelor musculare. În vecinătatea sarcolemei terminaţiile devin amielinice, participînd ca structuri specializate în formarea dispozitivului presinaptic al PNM.

Fibrele nervoase sînt grupate în fascicule, circumscrise de perinerv, format din cîteva straturi de celule specializate şi din vaso-nervorum, care constituie bariera hematoneurală, similară funcţional celei hematoencefalice, dispunînd de o permeabilitate selectivă, activă şi dirijată.

Mai multe fascicule consolidate între ele de ţesutul conjunctiv al endonervului şi circumscrise de teaca epinervului, constituie nervul anatomic.

5.2. Metabolismul nervului

5.2.1. Compoziţia chimică a axoplasmei

Neurotubii şi neurofilamentele sînt constituite din subunităţi globulare dispuse helicoidal. Tratamentul cu colchicină şi vimblastină produce dispariţia neurotubilor şi proliferarea neurofilamentelor. Ambii antimetaboliţi reacţionează cu o subunitate monomerică denumită proteina neurotubulară (283) cu GM 60 000. Eliminarea celor doi toxici metabolici reversibilizează procesul.

Scanned with OKEN Scanner

Se presupune că atît neurotubii cît şi neurofilamentele sînt constituite din lanţuri helicoidale compuse din dimeri ai proteinei neurotubulare. Această proteină manifestă analogii evidente din punct de vedere al compoziţiei aminoacide, cu actina; mai mult, aceste analogii sînt evidente şi în ceea ce priveşte capacitatea de gelificare în prezenţa miozinei, iar greutăţile moleculare sînt foarte apropiate. Proteina neurotubulară posedă o moleculă GTP/mol de monomer.

S-a sugerat că această proteină ar avea o funcţie similară cu cea a actinei în muşchi, în sensul că vehicularea metaboliţilor prin neurotubi s-ar realiza prin glisare, proces acoperit energetic de hidroliza GTP. Studiile de microscopie electronică ultrarezolutivă, au putut vizualiza interschimburi în plan transversal între neurotubi şi neurofilamente. O anumită perplexitate a produs însă faptul că însăşi proteina neurotubulară se deplasează celulifug de-a lungul axonului, constituind o componentă a fluxului axoplasmatic (297).

5.2.2. Fluxul şi transportul axoplasmatic

Ideea că produşii de metabolism ai corpului celular sînt vehiculaţi centrifug pe cale axonică s-a conturat treptat în ultimul deceniu (208, 245, 247). Succesiv s-au putut identifica două sisteme de transport, un sistem rapid şi altul lent. Foarte recent, luîndu-se în considerare caracterul compartimental şi cronodependent al proceselor metabolice celulare, retenţia materialelor transportate şi redistribuirea lor în fibră, s-a imaginat (248) o teorie unitară, ipoteza transportului pe calea neurofilamentelor („transport-filament hypothesis"), propusă iniţial numai pentru transportul rapid.

Studiile cu ^{3}H-Leucină au demonstrat o viteză de 410 ± 40 mm/zi în nervul sciatic la numeroase specii, independent de diametru sau de structura mielinică sau amielinică a fibrei (61).

Weiss (1969) face două precizări semnificative:

— Fluxul axonal este o manifestare generală a activităţii neuroplasmei, cu expresie maximă în axon, dar prezentă într-un grad mult mai atenuat şi în dendrite.

— Fluxul axoplasmatic şi transportul intraaxonal nu sînt fenomene sinonime: fluxul este constituit din mişcările propriu-zise ale axoplasmei, susţinute de unde microperistaltice, viteza sa fiind doar de 1 mm/zi; transportul se desfăşoară în cazul proteinelor cu patru viteze distincte, respectiv 2, 6, 12, 40 şi 150 mm/zi (178). Vitezele mari sînt considerate proprii moleculelor uşoare, probabil constituente ale veziculelor sinaptice, molecule cu un *turnover* rapid; vitezele de 6 şi 12 mm caracterizează migrarea mitocondriilor, iar viteza cea mai lentă pe cea a proteinelor solubile.

Smith (1971) sugerează că subunităţile microtubilor posedă centrii capabili să ancoreze subunităţi proteice de pe suprafaţa externă a veziculelor sau particulelor transportate, centrii vecini unora înzestraţi cu activităţi ATP-azice, care activaţi printr-un mecanism încă neprecizat, furnizează energia necesară translaţiei veziculelor de-a lungul microtubilor. Axonii manifestînd un transport axoplasmatic rapid sînt bogaţi în microtubi; colchicina, care alterează structura unităţilor microtubulare,

Scanned with OKEN Scanner

inhibă transportul rapid fără a-l interesa pe cel lent (167 a).

Ochs (1975) consideră microtubii şi neurofilamentele ca elemente staţionare de-a lungul cărora glisează, cu ajutorul unor punţi transversale de ancoraj, moleculele de transportat. Diferenţa dintre transportul activ şi cel lent ar fi condiţionată de gradul de afinitate reciprocă dintre materialul de transport şi centrii activi din neurofilamente.

S-a luat în considerare şi o mişcare pendulară, precum şi o „fracţionare" aproape cromatografică a substanţelor transportate de faza axoplasmatică printre centrii activi neurotubulari. Ultimul mecanism vizează proteinele globulare circumscrise de un bilaer lipidic, de tipul ionoforilor şi unele enzime, ca Na^+, K^+-ATP-aza (165).

Viteza de deplasare retrogradă este de circa 220 mm/zi (270).

Dahlström (1971) consideră că, cel puţin în neuronii mamiferelor, conducerea impulsului nu influenţează viteza transportului axonal.

Dificultăţi interpretative le ridică fluxul lent. Studiile cu ^{32}P-fosfolipide au evidenţiat o diminuare exponenţială lentă a radioactivităţii pe o perioadă de săptămîni, aproximată ca expresie a unei viteze de circa 4,5 mm/zi (225).

Fracţiunea lentă de transport ar putea constitui expresia compartimentării metabolice a fibrei. Administrarea puromicinei şi cicloleucinei are efecte diferite, după cum precede sau succede injectarea precursorului ^3H-Leucina (246): precedînd precursorul are loc o blocare a transportului, dar succedîndu-l la numai 15—20 minute efectul este nul, ceea ce indică pe de o parte existenţa unui compartiment de sinteză care utilizează precursorul în primele 20 de minute, iar pe de altă parte, existenţa unui compartiment de stocaj, neinfluenţat de inhibitor, din care este alimentat fluxul lent.

5.3. Mielinogeneza periferică

Mielinizarea la fătul uman începe în săptămîna a 16-a la naştere mielinizarea periferică fiind practic terminată. Creşterea şi îngroşarea axonului presupun fără îndoială, o mielogeneză permanentă.

Mielina adultă este metabolic stabilă, constituenţii săi avînd valori de *turnover* de ordinul lunilor sau anilor. Colesterolul şi alţi componenţi mielinici sînt reciclaţi în cursul mielogenezei.

5.3.1. Componentele chimice ale mielinei

Mielina este un complex constituit din molecule de mare diversitate chimică, organizate într-o structură macromoleculară de o remarcabilă simetrie arhitecturală. Deşi componentele chimice din structura mielinei au fost în general izolate, rămîn încă numeroase necunoscute privind modalităţile de angrenare ale acestor componente.

5.3.1.1. Constituentele lipidice

Constituentele lipidice reprezintă 75% din structura mielinei, colesterolul constituind 40% din lipidele mielinice totale. Restul fracţiunii lipidice conţine fosfolipide, esteri fosforici ai glicerolului şi sfingozine.

Glicerolul este fosforilat numai în poziţiile α ale izomerului α glicerol; celelalte grupări hidroxilice sînt esterificate cu acizi graşi cu catenă lungă constituind *acizii fosfatidici*. La rîndul său, fosfatul poate fi esterificat cu etanolamină (12%), colină (10%), serină (7%) sau inozitol (2%), constituind *glicerolfosfatidele*. Forma de asociere a esterilor inozitolului cu mielina este neclară din cauza *turnover*-ului lor foarte rapid (280 a).

Grupul α-hidroxil al restului de glicerol al acizilor fosfatidici, esterificat cu un acid gras, iar grupul β cuplat cu o structură de tipul vinileterului şi cu fosforul esterificat cu etanolamină, serină sau colină, constituie *plasmalogenii*. În mielina adultă, principalul plasmalogen este fosfatidiletanolamina.

Substituirea unei singure grupări hidroxilice, într-o structură bazică de tip glicerofosforil, conduce la *lizofosfatide*, compuşi intens tensioactivi, care tind să dezorganizeze bilaerii lipidici. Lizolecitina se formează, alături de colesterilacetat, în cursul procesului de demielinizare, printr-un transfer enzimatic de acid gras de la lecitină la colesterol.

Aşa cum acizii fosfatidici derivă din glicerol, din sfingozină derivă *ceramidfosfaţii*, care au însă o particularitate structurală distinctă: legătura cu acizii graşi este amidică, nu esterică.

Esterificarea ceramidfosfaţilor cu colina generează sfingomielina.

5.3.1.2. Glicolipidele

Reacţia grupului hidroxil liber din ceramide cu diferiţi hidraţi de carbon, cu formare de legături glicozidice, generează glicolipide. Cele mai simple sînt *cerebrozidele; galactocerebrozidele*, singurele prezente în mielină, sînt esterificate sub formă de *sulfatide*. În mod normal, concentraţia lor nu depăşeşte 2%, dar ele se acumulează în celulele S în leucodistrofii, colorîndu-se metacromatic.

Glucocerebrozidele se acumulează în celulele sistemului reticulo-endotelial în *boala Gaucher*.

Asocierea diverselor hexoze, aminohexoze sau a *acidului sialic* cu glicocerebrozidele, conduce la formarea de *gangliozide*, care reprezintă 1% din totalul lipidelor mielinei periferice. Produşii catabolismului lor anormal se acumulează în unele dislipidoze (tipurile Tay-Sacs, Fabry).

Gangliozidele au un *turnover* extrem de rapid în comparaţie cu alte fracţiuni lipidice mielinice şi sînt predominant lipide neuronale. S-au izolat patru compuşi gangliozidici: G_{M1}, G_{M2}, G_{M3}, GD_{M1a}. Acizii graşi din compoziţia lor sînt în general din seria pară, cu o lungime catenară între C_{18}—C_{24}, fără ca participarea α-hidroxiacizilor, acizilor graşi cu catenă ramificată, a celor nesaturaţi sau a celor impari să fie exclusă. Există totuşi anumite combinaţii preferenţiale:

— glicerofosfatidele conţin resturi C_{16}—C_{18};

— sfingomielina conţine resturi C_{22}—C_{24};

— gangliozidele conţin mai mult de 75% acid stearic;

— cerebrozidele se compun preferenţial din resturi C_{22}—C_{24};

— sulfatidele conţin în special resturi C_{24}—C_{26}.

Pe măsura maturării, preferinţa pentru molecule peste C_{24} este mai manifestă, iar la subiecţii vîrstnici creşte şi proporţia acizilor graşi nesaturaţi cu catenă lungă (102).

Scanned with OKEN Scanner

5.3.1.3. Proteinele mielinei

Proteinele mielinei, reprezintă la om 30% din componentele tecii şi sînt extractibile cu solvenţi organici, ceea ce constituie un caracter inedit. În aceste soluţii, proteinele mielinice formează agregate multimoleculare sau micele, în cenapsă cu lipidele, constituind aşa-numitele *proteolipide*. Separarea proteinelor din cenapse este posibilă prin tratare cu detergenţi.

Proteinele bazice antigenice sînt uşor detaşabile din complexul proteolipidic, au GM=18 000 şi conţin cantităţi importante de lizină şi arginină.

Spre deosebire de mielina centrală, care posedă o singură proteină bazică, cea periferică are două asemenea proteine, una identică cu cea centrală denumită P_1, constituind 5% din totalitatea proteinelor, şi a doua P_2, cu GM=12 500, reprezentînd 20%. Ambele au proprietăţi antigenice bine individualizate, utilizarea P_2 ca antigen determinînd neuropatii demielinizante strict periferice. P_2 conţine numeroase grupări hidrofobe, puţină histidină şi prolină şi are o structură terţiară.

Componenta proteică majoră reprezintă 60% din totalul proteinelor mielinice, are GM=21 000 şi este probabil o glicoproteină.

Alte proteine mielinice au fost descrise atît în nervul periferic, cît şi în sistemul nervos central.

Proteolipidele Folch-Lees sînt mult mai stabile în cenapsă, fiind constituite din două fracţiuni, prima majoritară cu GM=26 000, cea de-a doua, cu GM=21 000.

Proteina Wolfgram, care are GM=36 000, reprezintă sub 10% din proteinele mielinice şi este încă incomplet caracterizată.

5.3.2. Metabolismul mielinei periferice

Între *mielina periferică şi cea centrală* există o serie de diferenţe, care constau în primul rînd în prezenţa fracţiunii P_2 numai în nervul periferic. Mielina periferică nu conţine proteolipide. S-a susţinut (153, 351) că aceste diferenţe reprezintă consecinţa controlului genetic distinct al mielinizării periferice faţă de cea centrală. S-ar putea ca însăşi caracterele distincte ale celulei S faţă de oligodendrocit, să constituie cheia problemei. Celula S poate produce colagen şi este circumscrisă de o membrană bazală. O posibilitate alternativă ar fi aceea că sistemul de membrane implicate în mielogeneză reprezintă în celula S o extindere a membranei plasmatice, în timp ce mielogeneza centrală este dependentă în primul rînd de activitatea microzomală, ceea ce ar reduce întreaga dezbatere la diferenţele existente între *microzomi şi membrana plasmatică*.

Teaca de mielină periferică, considerată ca un produs al membranei plasmatice, ar trebui să aibă aceleaşi activităţi enzimatice (314) fapt neconfirmat (3). Probabil că unele dificultăţi tehnice, derivate în special din necesitatea unor incubaţii prelungite, explică incertitudinile privind atributele enzimatice ale mielinei periferice.

Mult mai clare apar diferenţele compoziţionale dintre mielina centrală şi cea periferică. Mielina periferică se distinge printr-un conţinut scăzut de glicolipide şi crescut de sfingomielină. Glicerofosfatidele conţin o proporţie mai mare de acizi graşi polinesaturaţi (5,6% acid linoleic faţă de numai 0,5% în mielina centrală), în schimb, prezenţa acizilor

Scanned with OKEN Scanner

grași C_{25}—C_{26} nu depășește 2% față de o proporție de 5—20% în mielina centrală (351). Conținutul periferic în proteolipide Folch-Lees este mai mare.

Aceste diferențe se reflectă și pe plan patologic: difteria sau sindromul Guillain-Barré afectează numai sau aproape numai mielina periferică, care în schimb este respectată în scleroza multiplă, afecțiune demielinizantă prin excelență (40).

5.3.3. Organizarea structurală a mielinei

Componentele membranei mielinice sînt dispuse radial în lamele,

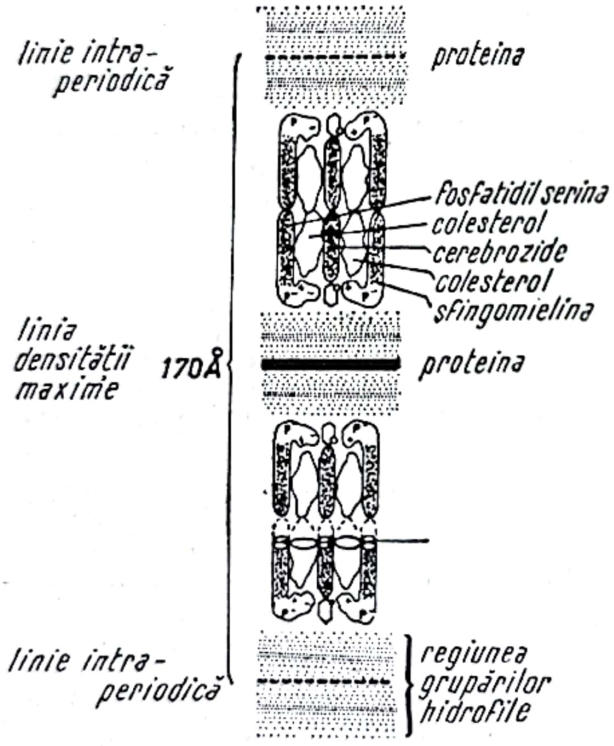


Fig. 5.1. — Structura mielinei.

constituind *unități de membrană*, în care liniile electrono-dense corespund proteinelor și grupărilor polare hidrofile ale lipidelor, în timp ce zonele clare rezultă din dizolvarea preparativă a lipidelor. Densitatea maximă rezultă din suprapunerea membranelor citoplasmatice S și a liniei intraperiodice, în urma opoziției membranelor bazale. Probabil că proteinele antigenice se găsesc în *linia interperiodică* (119).

În cursul mielogenezei, interrelațiile neuron-nerv-celulă S sînt extrem de importante. Celula S contribuie decisiv la reglarea aportului de oxigen, apă, ioni și metaboliți și la drenarea cataboliților din nerv (286). Calea de vehiculare ar putea fi incizurile Schmidt-Landtermann.

Impulsul mielogenetic și implicit reglarea grosimii tecii și lungimii segmentelor internodale sînt atribute axonale.

5.3.4. Funcțiile mielinei

Descoperirea conductibilității saltatorii a creat și mai multă nedumerire privind funcția mielinei. Relațiile dintre grosimea tecii de mielină, distanța dintre nodurile Ranvier și viteza de conducere au fost studiate de Goldman (1968). Dacă grosimea tecii este aceeași pentru axoni de diametre diferite, relația dintre diametrul axonal și viteza de conducere devia discret de la linearitate. Fibrele mai groase permiteau viteze mai mari, independent de grosimea tecii. Se pare deci că rolul mielinei s-ar rezuma la acela al unui simplu izolator. Totuși, structura lamelară ordonată a mielinei este prea apropiată de cea a unor bioconvertizori energetici, de tipul cloroplastului sau pigmenților retinieni, ca să nu sugereze analogii funcționale.

Viteza de conducere variază în funcție de tipul și de secțiunea fibrei (48). Anumite relații au fost stabilite și în ceea ce privește raportul optim

dintre grosimea tecii de mielină și diametrul axonal, în vederea facilitării unei conductibilități maxime. Utilizîndu-se teoria generală a conductorilor izolați, s-a calculat că raportul optim dintre raza axonului și grosimea tecii este de 1 : 1,65, ceea ce corespunde rezonabil cu datele morfometrice (117).

Raportul diametru axonal/diametru total, avînd o valoare de aproximativ 0,6, definește un factor de securitate funcțională pentru transmiterea saltatorie (280). Viteza de conducere pare să depindă și de raportul dintre lungimea segmentelor internodale și diametrul exterior al fibrei. Totuși, rolul lungimii segmentului internodal este discutabil, întrucît după vindecare recuperarea vitezei în fibrele mielinice este de 80%, în timp ce spațiile internodale se reduc la 70% (54). În orice caz, relația diametru-viteză de conducere are un caracter exponențial, întrucît pentru variații între 6 și 16 mm viteza poate crește de 5 ori (207).

Rolul mielinei ar putea fi acela al unui izolator care restrînge fluxurile ionice, limitînd consumul energetic. Sediul schimburilor ionice implicate în propagarea semnalului depolarizant este nodul Ranvier; structura sa, caracterizată prin complexele interdigitații ale proceselor S, cu un conținut bogat de mucopolizaharide acide, adevărate site moleculare, concură la limitarea difuzării K^+, făcîndu-l disponibil schimbului rapid cu Na^+ în momentul trecerii undei depolarizante (155 a, 235).

Rămîne totuși întrebarea: de ce fibrele cele mai subțiri, cu cel mai mare raport suprafață/volum, care ar impune cea mai severă limitare a disipării energetice, au totuși o teacă mielinică subțire?

5.4. Fiziologia nervului

Fiind o prelungire a corpului neuronal, axonul este o structură excitabilă care se conformează legilor generale care definesc PR, pragul de excitabilitate și PA. Evoluția temporală a excitabilității nervului, în raport cu propagarea impulsului nervos, se conformează legii „totul sau nimic". Imediat după pasajul impulsului urmează o perioadă de inexcitabilitate (H_1) absolută (1,5 msec.), apoi relativă (2—5 msec.), urmate de perioada de hiperexcitabilitate paradoxală (H_2) (15—60 msec.) și în fine, de faza tardivă de hipoexcitabilitate care se încheie după maximum 100 msec. Faza H_1 este atribuită creșterii permeabilității pentru Na^+, faza H_2 exprimînd hiperactivitatea pompei electrogenice omonime (236). În condiții de stimulare repetitivă durata fazei H_1 crește, iar cea a fazei H_2 diminuă (38).

Substratul metabolic al excitabilității nervului trebuie înțeles în raport cu interrelațiile dintre cei doi componenți esențiali — ionii și macromoleculele. În acest context, trebuie subliniat că procesele electrochimice, care mențin gradientele ionice normale, pompele ionice, sînt numai indirect legate de excitabilitate (235).

Tasaki (1974) consideră membrana axonală ca un sistem instabil, atît în excitație, cît și în repaus, imaginînd un model oscilator al acestui tip de membrană și definind condițiile de stabilitate ale acestei structuri disipative. În tendința de a simplifica

Scanned with OKEN Scanner

sistemul, se admite drept condiţie a stabilităţii membranei, în cele două stări fiziologice antinomice, două concentraţii de Ca^{++} în membrana axonală. Tranziţia de la repolarizare la depolarizare depinde de intensitatea perturbaţiei — sistemul fiind relativ sensibil şi de constanta de timp a membranei (312). Tasaki (1974) explică transmisia saltatorie considerînd membrana axonală polar neomogenă, ca o tablă de şah, pe care fiecare arie este susceptibilă de a suferi tranziţii între cele două stări stabile sau, în termeni fiziologici, zonele excitate sînt intercalate cu cele polarizate. Succesiunea temporală a evenimentelor este astfel imaginată: sub acţiunea stimulului apare o populaţie de zone excitate, a cărei polaritate modificată tinde să „contamineze" ariile vecine. Creşterea rapidă a numărului zonelor excitate *in portio*, determină o creştere *in toto* a conductanţei membranei, care induce o creştere a interdifuziunii cationice. În termeni analitici, potenţialul generat corespunde formulei Hodgkin-Huxley, iar studiile pe membrane artificiale (353) şi prin metoda fluorescenţei extrinseci (311) sînt congruente unei asemenea interpretări.

5.5. Patologia generală a nervului

Procesele patologice fundamentale afectînd *nervul periferic vizează* axoplasma, teaca de mielină şi interstiţiul.

5.5.1. Degenerescenţa axonală

Descrisă pe model experimental de Waller (1850), iar ulterior denumită degenerescenţă wallerianã (DW), acest termen este astăzi rezervat doar leziunilor posttraumatice, pentru degenerescenţele induse prin diverse alte mecanisme, fiind preferat cel de neuropatii axonale; cînd este afectată doar inervaţia terminală, se preferă termenul de neuropatie terminală („dying-back" neuropathy).

După secţiunea nervului, axoplasma separată de nucleu degenerează. Întreruperea continuităţii tecii Schwann are drept consecinţă o regenerare la hazard; dacă membrana bazală a celulei S rămîne intactă, regenerarea axonală este perfectă iar reinervarea eficientă şi corectă.

Secvenţa temporală a modificărilor morfologice care urmează secţiunii nervului periferic este următoarea (55, 349);

— 2 minute: la nivelul nodurilor Ranvier, adiacente secţiunii, se produce retracţia mielinei şi dilatarea incizurilor Schmidt-Landtermann pe un spaţiu de 5 mm distal de zona de secţiune;

— 1 oră: axoplasma adiacentă secţiunii degenerează în spirale pe un spaţiu care în primele 24 de ore se extinde la 2 mm. Încă în prima oră, în zona distală, sinteza compuşilor fosforici macroergici este accelerată;

— 6 ore: progresiv, leziunile avansează în sens distal, mai rapid în fibrele mici. În celula S lezată, activităţile enzimatice diminuă brusc, în timp ce în celulele adiacente se observă o exaltare a activităţilor enzimatice lizozomale, care se propagă distal (228). Mielina se despică la nivelul liniei interperiodice, iar lamele se decolează la nivelul nodurilor Ranvier, în timp ce celulele S îşi extind interdigitaţiile acoperind nodul.

Scanned with OKEN Scanner

Nucleii celulelor S încep să se dividă sincron cu accelerarea sintezei proteice, activitatea maximă fiind atinsă între a 3-a și a 9-a zi, numărul mare de celule existînd între a 15-a și a 25-a zi;

— 12 ore: se semnalează o acumulare paranodală de mitocondrii (27);

— 48 ore: fibrele apar umflate și pierderea de mielină este masivă. Conductibilitatea este încă de 80% din valorile normale, dar amplitudinea PE, din cauza degenerării majorității fibrelor nu depășește 10% din amplitudinea maximă;

— 3 zile: se observă o masivă degradare a mielinei și invazie de macrofage cu formare de camere de digestie mielinică, care pe secțiunile la parafină apar ca formațiuni ovoide sau, în celulele S, ca incluzii osmiofilice în microscopia electronică. Celulele S sînt cele care digeră mielina, macrofagele preluînd doar produșii rezultați din acest proces.

— 16 zile: mielina este dispărută în mare măsură;

— 50 de zile: sînt vizibile primele semne de regenerare, constînd din pătrunderea axoplasmei proximale secțiunii în tubii formați de bazala celulei S;

— 90 zile: dispar ultimele macrofage.

În următoarele 12—24 luni are loc o proliferare schwanniană intensă, în așa fel încît deși internodu-

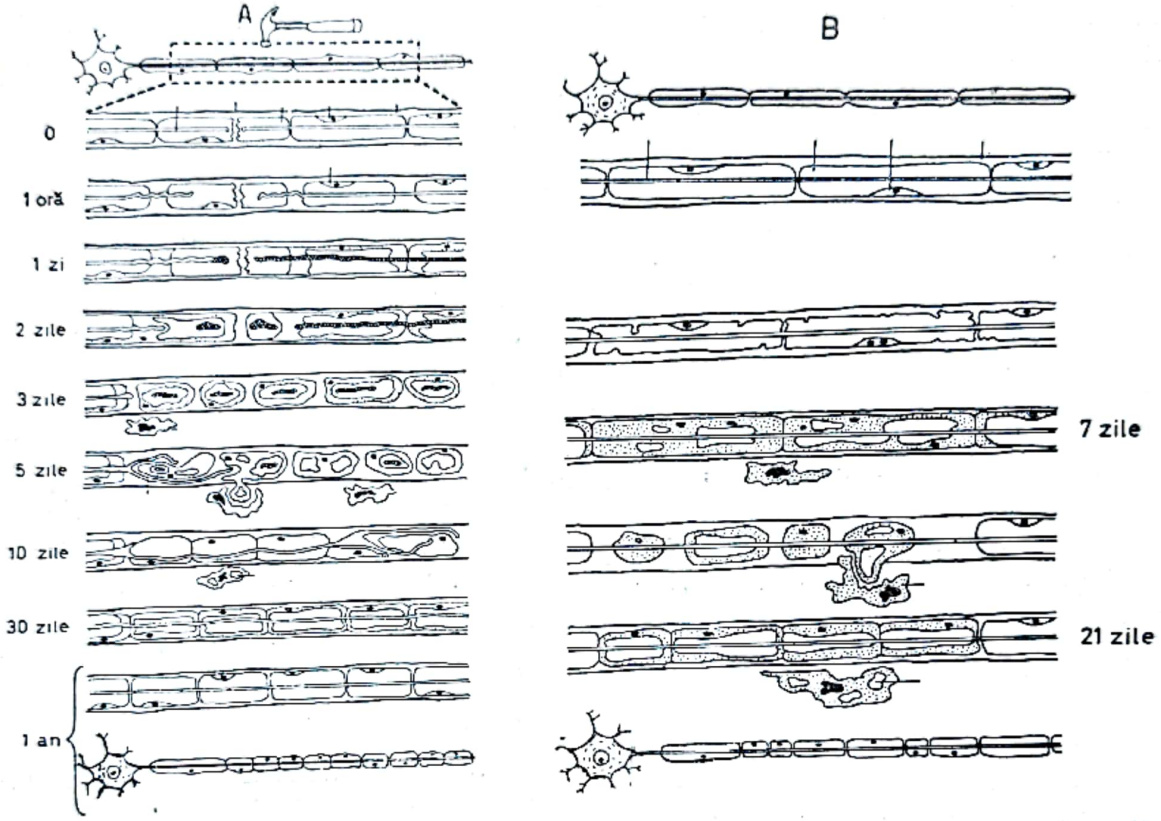


Fig. 5.2. — Prezentarea schematică a degenerescenței wakeriene (A) și a demielinizării segmentare (B) (după W. G. Bradley; Disorders of peripheral nerves, 1974, modificat).

rile nu depăşesc 0,3 mm, sînt relativ egale.

Modificări degenerative mai atenuate survin şi proximal de secţiune; semnalul inductiv al acestor modificări se deplasează celuliped cu circa 5 mm pe zi. Se pare că fluxul axonal retrograd ar vehicula acest semnal. Modificările pericarionale constau în cromatoliză, dilatarea corpului celular cu pînă la 20% din volumul iniţial şi modificarea temporară, în favoarea nucleului migrat periferic, a raportului nucleu-neuroplasmă. Aceste fenomene definesc cromatoliza centrală.

Cromatoliza este determinată de activitatea poliribozomilor, deplasaţi din poziţia lor normală în invaginaţiile reticulului endoplasmatic şi este asociată cu o creştere a sintezei ARN. După ziua a 3-a sinteza ARN diminuă, dar persistă cea proteică, în vederea formării axoplasmei pentru regenerare (338). Shunt-ul pentozic se activează în detrimentul glicolizei şi ciclului citric (238). O reacţie predominant *microglială* este vizibilă în special în primele trei zile. Distrugerea pericarionului apare numai dacă leziunea este în imediata proximitate a corpului celular.

În condiţii patologice autentice *(neuropatii axonale)*, succesiunea momentelor ciclului de degenerare şi regenerare axonală este similară. Leziunea foarte proximală poate produce degenerescenţa totală a pericarionului, tot aşa cum leziunea neuronală poate afecta, în primul rînd, segmentul cel mai distal al nervului (neuropatia terminală). Orice leziune difuză se traduce mai întîi prin degenerarea extremităţii distale a nervului, fenomen foarte evident în fibrele lungi. Foarte probabil că extremitatea distală a axonului este mai sensibilă la efectele interferării fluxului metabolic cu punct de pornire pericarional, inhibiţia proteosintezei anticipînd degenerarea distală (69).

Deşi foarte logică, supoziţia unui blocaj al transportului axoplasmatic al proteinelor, ca substrat al neuropatiei terminale, nu a fost confirmată de cercetările experimentale (52). Studiile efectuate pe nervul recurent (52, 159), nerv compus din fibre foarte puţin ramificate în zona proximală, au demonstrat că fibrele lungi intacte proximal prezentau în segmentul distal o tipică neuropatie terminală. Posibilitatea neuropatiei terminale consecutive degenerescenţei neuronale este o certitudine (52).

Neuropatia terminală a fost recunoscută în *ataxia Friedreich* (161), SLA, neuropatia prin carenţă de tiamină şi neuropatia prin intoxicaţie cu acrilamidă; în porfiria acută, leziunea distală afectează toate fibrele groase, indiferent de lungimea axonului.

5.5.2. Demielinizarea segmentară

În comparaţie cu DW, demielinizarea segmentară (dms) afectează invariabil celulele S şi sectorial axonul.

Studiile asupra prototipului experimental, neuropatia difterică (257), au pus în evidenţă o inhibiţie particulară a sintezei fracţiunii P_1 şi proteinei bazice din constituţia mielinei, fenomene interpretate ca expresie a susceptibilităţii particulare a celulei S.

Leziunile apar după o latenţă variind între 5 şi 50 de zile. Diversele segmente ale nervului periferic sînt afectate diferit, în funcţie de eficienţa barierei hematoneurale ceea ce explică de ce leziunile radiculare sînt cele mai grave şi cele mai precoce la om, la care barierea nu se extinde pînă la acest nivel (336).

Scanned with OKEN Scanner

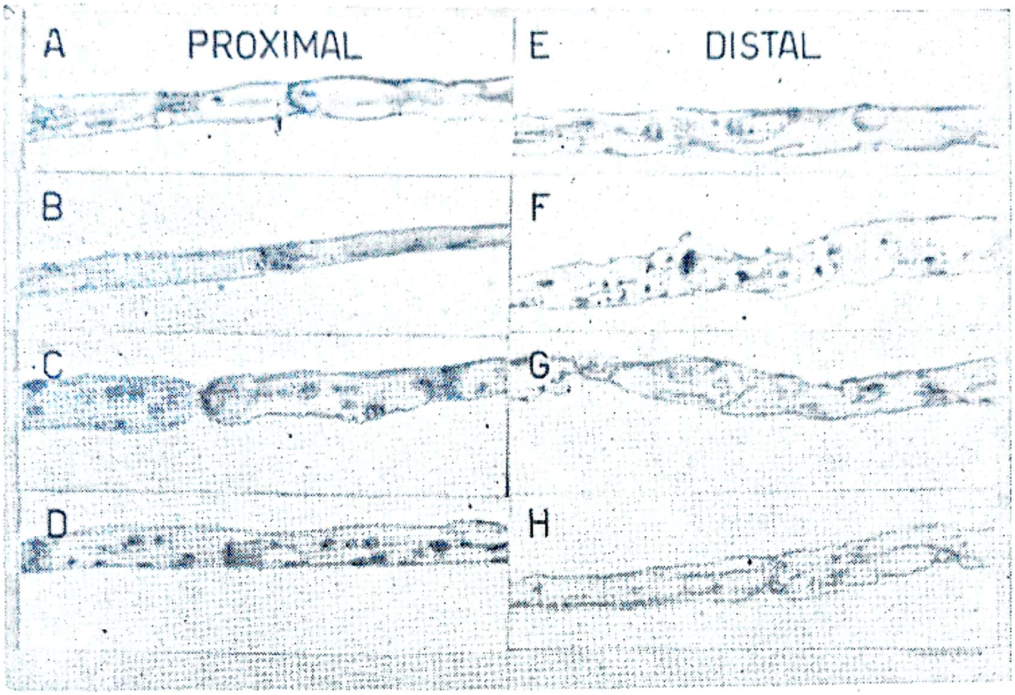


Fig. 5.3. — Biopsie nerv. La nivelul segmentului proximal dms (A—D; la nivel distal (E—H), demielinizare completă. (Charcot-Marie-Tooth) (OSO_4).

Fig. 5.4. — Degenerescența axonală (Charcot-Marie-Tooth) (semifine, albastru de metilen).

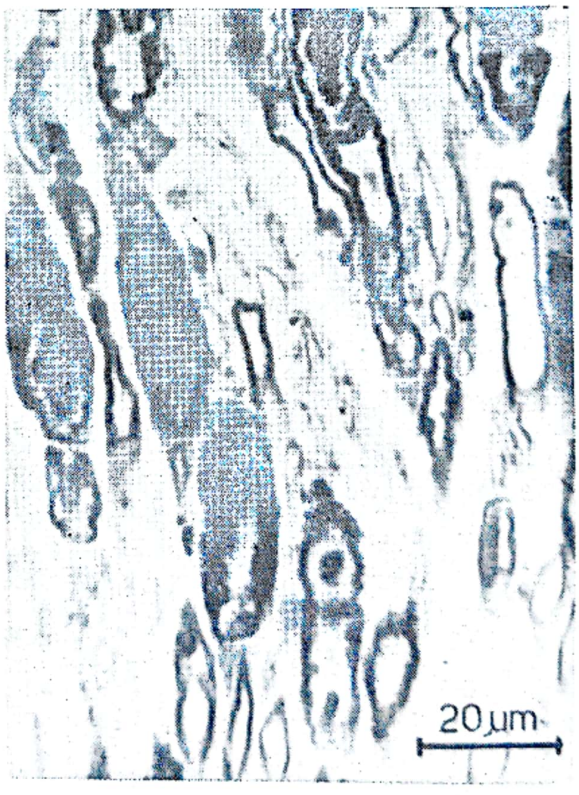


Fig. 5.5. — Degenerescența axonală afectînd selectiv fibrele groase (semifine, albastru de metilen).

Scanned with OKEN Scanner

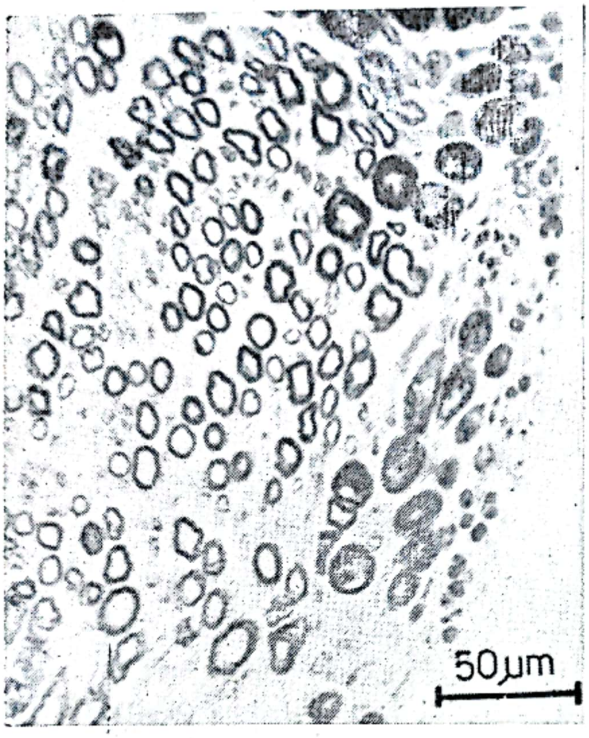


Fig. 5.6. — Leziuni mixte cu hipertrofia tecii mielinice a fibrelor groase (PNP recidivantă prin crioproteine) (semifine, albastru de metilen).

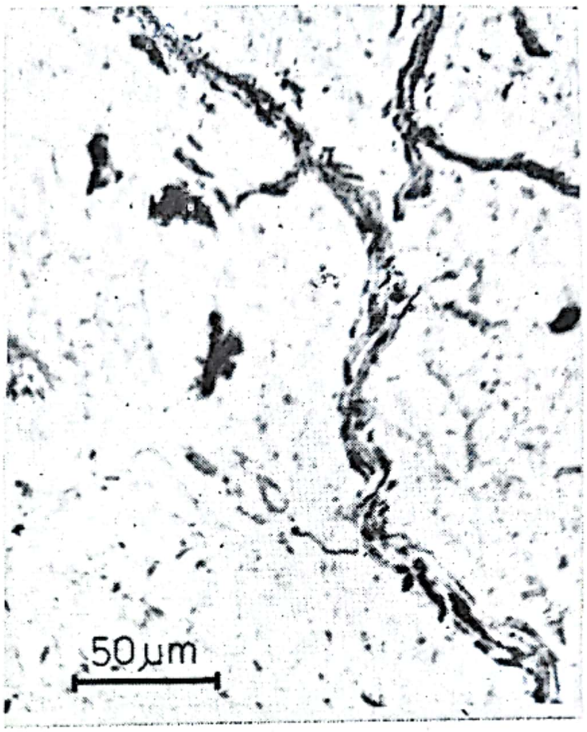


Fig. 5.7. — Inervație terminală cu aspect de dms și fenomene regenerative-hiperneuratizare (Guillain-Barré) (Manolov-Namba).

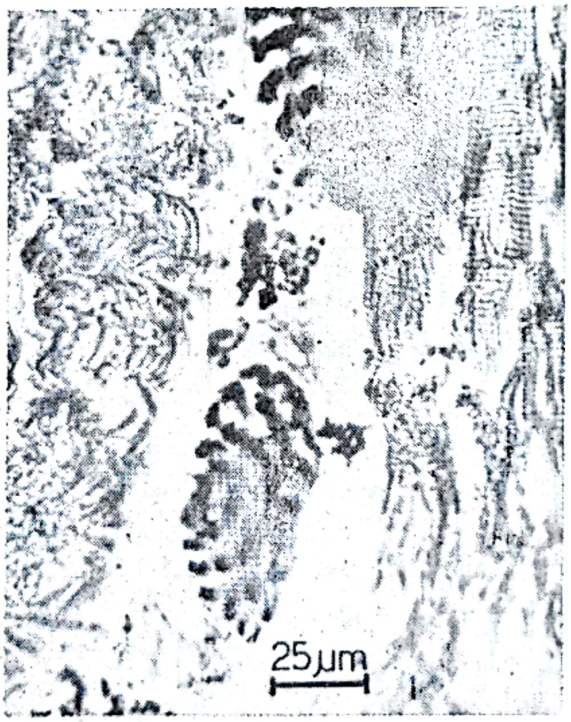


Fig. 5.8. — Filete terminale neregulate, dismorfice (PNP recurentă) (Manolov-Namba).

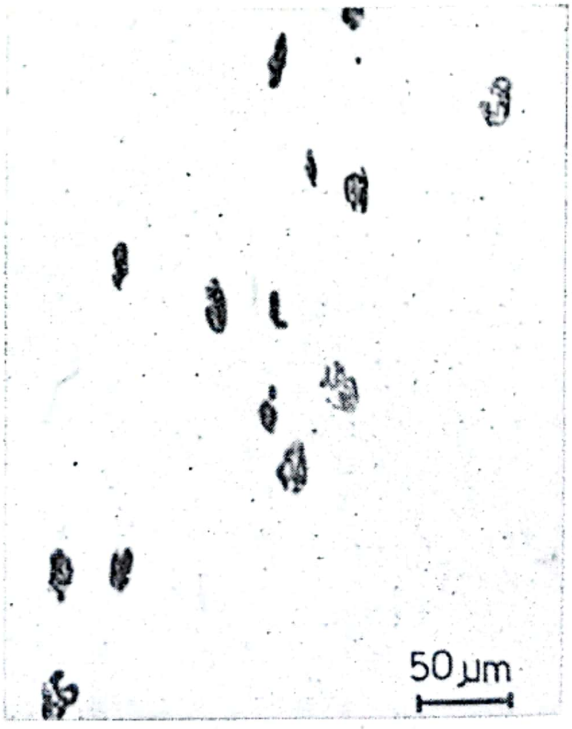


Fig. 5.9. — Zona de inervație, PNM degenerate (Guillain-Barré) (Koelle-Friedenwald).

Scanned with OKEN Scanner

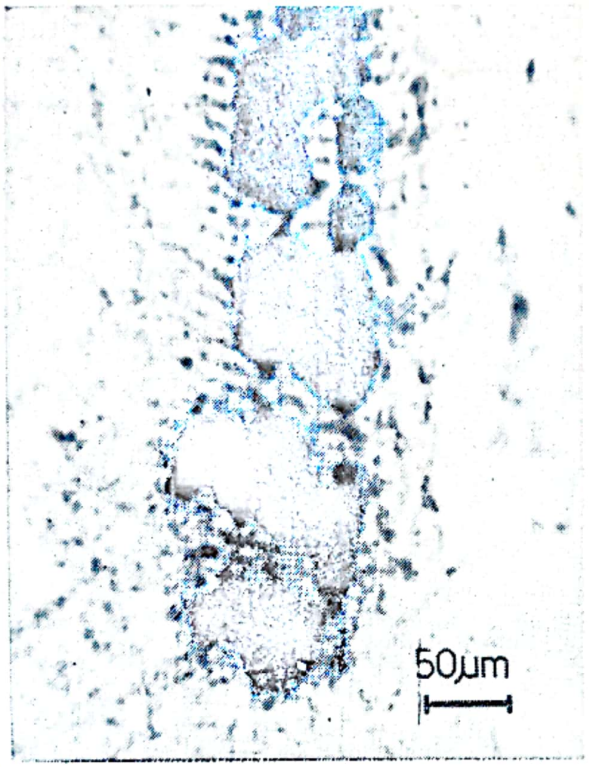


Fig. 5.10. — PNM elongată (Guillain-Barré) (Koelle-Friedenwald).

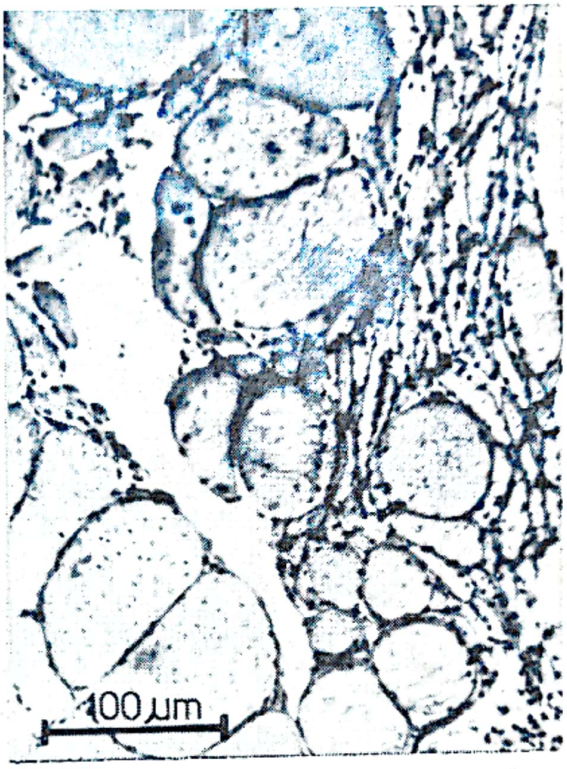


Fig. 5.11. — Atrofie segmentară (Charcot-Marie-Tooth) (Van Gieson).

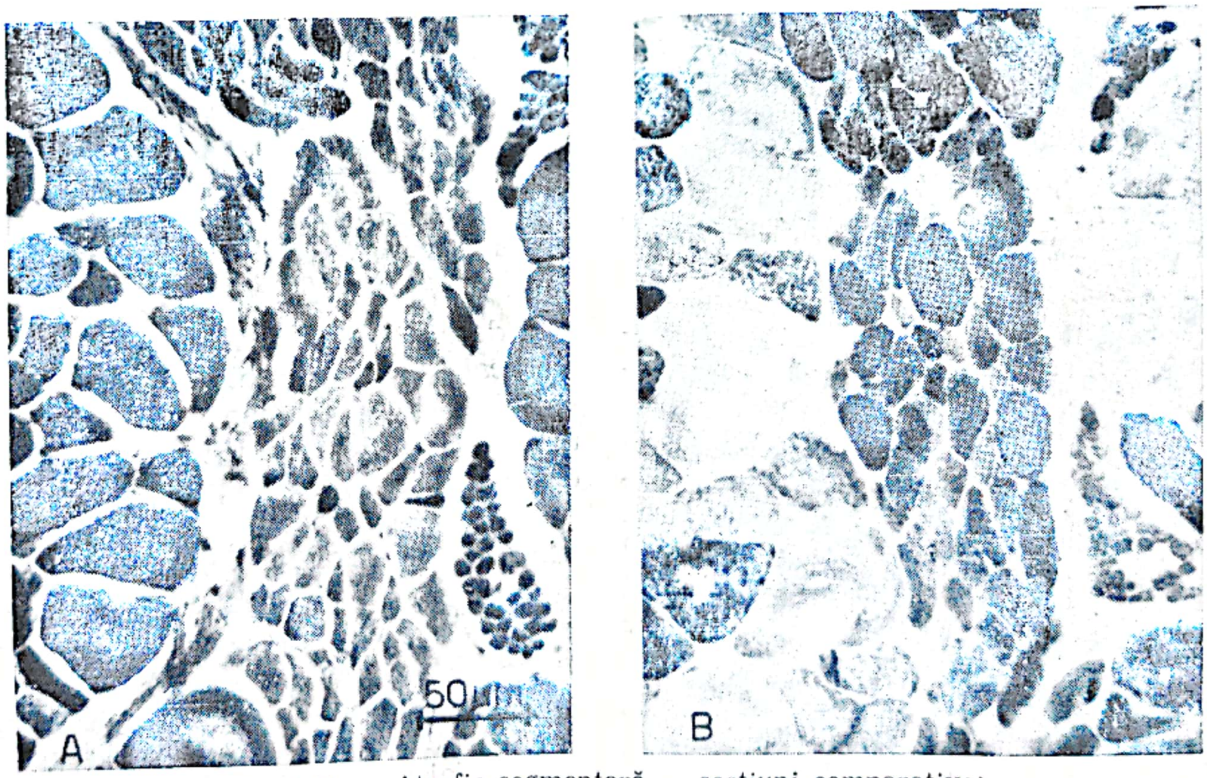


Fig. 5.12. — Atrofie segmentară — secțiuni comparative:
A: ATP-aza miofibrilară; B: NADHTR [PNP amiloidică (?)].

În stadiul inițial, teaca de mielină devine neregulată, iar spațiile internodale se lărgesc. Fibrele subțiri sînt primele lezate, motiv pentru care VCM nu este pentru moment afectată. Segmentar teaca mielinică se dezagregă la nivelul incizurilor Schmidt-Landtermann și paranodal, procesul putînd rămîne cantonat doar în aceste zone. Degradarea mielinică este realizată de aparatul enzimatic al lizozomilor celulei S și succesiv, de macrofage. Axonul este aproape nemodificat.

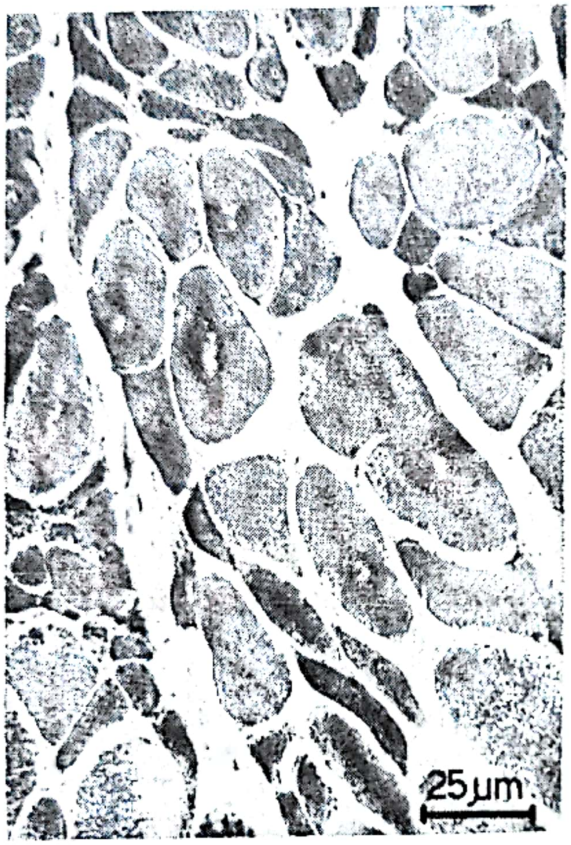


Fig. 5.13. — Fibre target — (Guillain-Barré) (NADHTR).

Între ziua a treia și a șaptea, elementele S restante se divid intens și reconstituie o teacă de mielină neomogenă, începînd cu ziua a zecea. Cînd demielinizarea a fost limitată paranodal, regenerarea este perfectă; dacă însă întregul segment internodal a fost lezat, regenerarea este realizată de mai multe *celule S* denumite *intercalare*, ceea ce determină o mare variabilitate a segmentelor internodale regenerate, echivalînd cu o vindecare cu defect. Efectul acestei regenerări defectuoase este reflectat de valorile subnormale ale VCM.

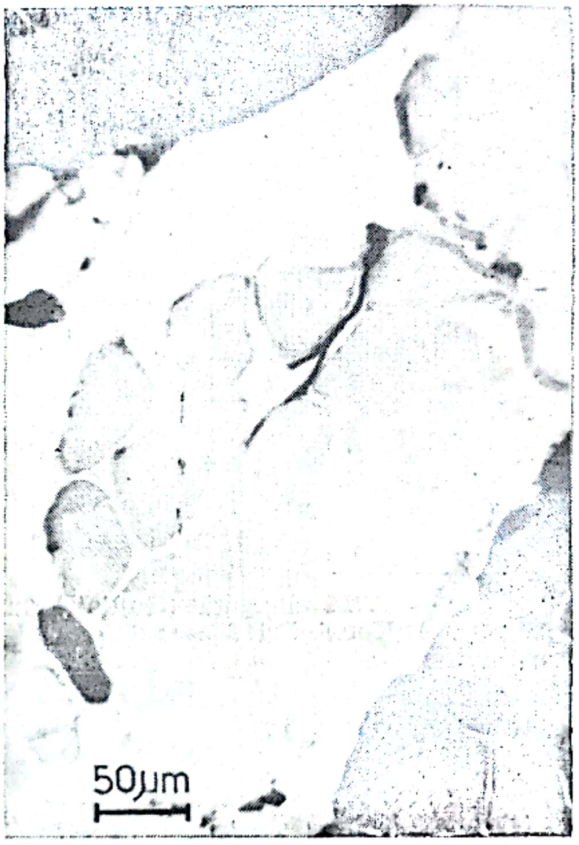


Fig. 5.14. — Grupaje PNP prin intoxicație cu Neguvon. (ATP-aza miofibrilară.)

Un aspect particular de regenerare imperfectă îl constituie apariția neregularităților tecii de mielină, care seamănă cu un lanț de cîrnăciori („tomaculous neuropathy") (212). Mai multe mecanisme concură la geneza acestui tip lezional:

Scanned with OKEN Scanner

— *hipermielinizarea*, constă în formarea unui număr excesiv de lamele mielinice. Raportul normal între numărul de lamele și circumferința axonală variază cu vîrsta între 4,25 și 7,25, dar în această condiție patologică poate ajunge pînă la 73,5. Explicația constă probabil în faptul că rotarea expansiunilor celulelor S, în cursul mielinizării depășește limitele permise;

— *formarea de înfășurări redondante;*

— *mielinizarea suplimentară prin mezaxon secundar*, derivat din procesul celulei S în timpul mielinizării; el se rotează consensual sau în sens contrar mezaxonului primitiv;

— *mielinizarea transnodală*, care presupune depășirea limitelor nodului Ranvier de către procesele unei celule S, acoperind parțial teritoriul celulei adiacente;

— *cooperarea mai multor celule S* în formarea mielinei unui segment internodal („tunication");

— *fragmentarea și dilatarea tecii de mielină.*

Prin demielinizări și remielinizări repetate la internod apar balonizări interlamelare („Bubbles") (300).

5.5.3. Neuropatia hipertrofică

În unele neuropatii cronice, în urma demielinizării segmentare extinse, se constituie o structură conținînd un axon central învelit de celule S și teaca de mielină și inclus într-o rețea intricată de procese schwanniene. Această structură a fost plastic denumită „bulb de ceapă".

Formarea sa a fost urmărită pe un model experimental realizat prin demielinizări segmentare repetate (344). Elementele S intercalate, care se aglomerează la nivelul zonei demielinizate în urma diviziunii celulelor omonime adiacente, nu încap în spațiul demielinizat, suprapunîndu-se în planuri succesive și configurînd bulbul. Această reacție particulară

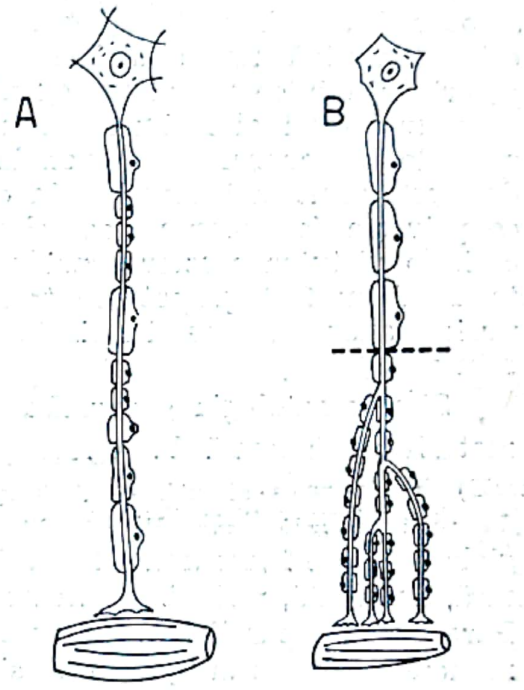


Fig. 5.15. — Modalități de regenerare după degenerescență axonală (A) și dms (B) [după V. G. Bradley: Disorders of peripheral nerves (1974) modificat].

nu apare în DW din cauza absenței suportului axonic. Intensa proliferare colagenică concomitentă contribuie masiv la formarea bulbilor (132, 244, 339, 343).

Neuropatia hipertrofică este foarte caracteristică bolii *Dejerine-Sottas*, dar nu numai ei. Într-un studiu efectuat pe un lot de 91 de pacienți cu neuropatii periferice, s-a constatat în 49 din cazuri o creștere a suprafeței endoneurale, creștere realizată prin proliferarea colagenică, fibrele mielinice ocupînd une-

Scanned with OKEN Scanner

ori valori mult inferioare celei de 30% considerată normală, depopularea fiind indiscriminată în raport cu dimensiunile fibrelor. Cînd apar „bulbi de ceapă", ei ocupă 10—20% din aria endoneurală (95).

5.6. Patologia clinică a neuropatiilor

Heterogenitatea etiopatogenică a polineuropatiilor (PNP) sfidează orice tentativă taxonomică fondată pe criterii clinice sau etiopatogenice; caracterul dual al leziunilor fundamentale, degenerescența axonală și dms este mult mai permisiv în ceea ce privește formularea unei clasificări. În virtutea acestor considerente, PNP au fost grupate în trei tipuri: axonale, demielinizate și mixte.

Simptomatologia generală a PNP motorii se rezumă la cîteva simptome cardinale.

Paraliziile: deficitul motor este global, interesînd motilitatea voluntară, automată, reflexă și sincinetică. Parezele sau paraliziile, cu excepția mononevritelor multiple, sînt simetrice și afectează segmentele distale (una dintre rarele excepții de la această regulă este sindromul Guillain-Barré).

Există unele interesări predilecte (teritoriul sciaticului popliteu extern și cubitalului), tot așa cum unele paralizii sînt aproape caracteristice pentru o anumită etiologie (paraliziile de oculomotori cu concomitentă interesare parasimpatică în cadrul botulismului, sau paralizia velopalatină în PNP diferică).

Amiotrofiile corespund ca distribuție deficitului motor pe care îl succed cu oarecare latență: sînt distale, simetrice, cu tendință spre proximalizare și în general, fără fasciculații.

Reflexele osteotendinoase sînt constant diminuate sau abolite în teritoriile afectate.

În general, un tablou clinic constituit din pareze distale, simetrice cu amiotrofii regionale, fără fasciculații, este evocator pentru o polineuropatie, în contextul hipotoniei și areflexiei.

Investigațiile EMG și eventual biopsia de nerv sînt decisive pentru diagnostic.

5.6.1. Polineuropatiile (PNP) axonale

PNP axonale se caracterizează prin leziuni exclusive sau preponderente de degenerescență axonală, fără sau cu o minoră interesare mielinică.

5.6.1.1. PNP axonale dezintegrative

Acestea sînt afecțiuni dominate de interesarea axonului după modelul DW.

5.6.1.1.1. Leziunile traumatice ale nervului

Leziunile traumatice ale nervului sînt determinate de circumstanțe foarte variate, dar există cîteva zone de minoră rezistență (segmentul radialului din imediata vecinătate a humerusului, nervul sciatic popliteu extern în vecinătatea capului fibular, nervul ulnar la nivelul epicondilului umeral) unde nervul este foarte expus traumatismelor.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XIV

Clasificarea PNP

Factori etiologici	Tipul lezional					
	PNP axonale		PNP demielinizante			PNP combinate
	Dezintegrative	Distrofice	Hipertrofice interstiţiale	Degenerative	Dismorfogenice	
traumatice	Secţiune anatomică					
toxice şi infecţioase	Izoniazidică Uremică			Guillain-Barré Difterică Leproasă		
carenţiale	Sindromul de malabsorbţie Carenţe vitaminice Alcoolică Paraneoplazică					
§ metabolice	Porfirinică *senilă		Boala Refsum	Leucodistrofie metacromatică B. Krabbe Hepatică SMON	B. Tangier B. Bassen-Kornzweig B. Fabry B. Jakob-Creutzfeld Mielinizarea anormală Disproteinemice	Diabetice Colagenozice
genetice	Amiloidozică Macroaxonală Distrofia neuroaxonală (Steitelberger)	B. Charcot-Marie Tooth B. Dejerine Sottas		Sindromul Parsonage-Turner		
		B. Friedreich	ERPP Recurenţa idiopatică			

§ — inclusiv afecţiuni genetice cu defect enzimatic complet sau parţial precizat;
* — plasament discutabil;
ERPP — PNP ereditară cu risc de paralizie la presiune.

În ordinea gravităţii, se disting următoarele formule lezionale:

— *blocajul conductibilităţii, fără întreruperea continuităţii axonale (neurapraxia),* care este un fenomen tranzitoriu;

— *degenerescenţa axonală cu conservarea elementelor S şi a membranei lor bazale (axontmesis).* Regenerarea în aceste cazuri este de obicei efectivă, exceptînd leziunile foarte proximale care pot afecta re-

trograd neuronul. Regenerarea se desfăşoară cu o viteză de 1—2 mm/zi, viteză care coincide cu cea a fluxului axoplasmatic lent;

— *degenerescenţa de tip DW cu conservarea perinervului,* ceea ce implică o regenerare incompletă *(neurotmesis);*

— *leziuni axonale,* ale ţesutului conjunctiv şi ale perinervului, fără compromiterea macroscopică a nervului. Regenerarea este orientată aberant şi puţin efectivă;

— *secţiunea anatomică* completă.

Decizia de a explora chirurgical un nerv lezat depinde de posibilitatea de a demonstra discontinuitatea sa anatomică. Smulgerea rădăcinii la nivelul emergenţei sale medulare, evidenţiabilă mielografic, face inutilă intervenţia. Prezenţa fasciculaţiilor şi a fibrilaţiilor electrice (începînd din ziua a cincea de la accident), în teritoriul radicular respectiv este foarte pledantă pentru o smulgere radiculară. În această eventualitate orice recuperare este exclusă.

În regenerarea nervului periferic există anumiţi timpi obligatorii: o leziune proximală necesită peste 200 de zile pentru o regenerare rezonabilă, faţă de numai 30 de zile necesare regenerării unei leziuni distale. Dacă în timpii estimaţi nu apar semne EMG şi clinice de reinervare, se impune intervenţia la un nivel care uneori poate fi exact determinat prin măsurări segmentare ale VCM.

Se preferă o intervenţie în doi timpi, primul constînd în debridare, al doilea în sutură; atunci cînd elongaţia nu permite refacerea continuităţii, se utilizează homografele, heterografele dînd rezultate mediocre (54).

În timpul regenerării axonale se poate pune în evidenţă semnul *Tinel;* la nivelul frontului de reinervare, percuţia determină o senzaţie distorsionată, stimuli moderaţi producînd o durere de tip protopatic, care este substituită de o senzaţie epicritică pe măsura regenerării.

O altă stare caracterizată printr-o hipersensibilitate aberantă, survenind cu o latenţă variabilă faţă de momentul traumatismului, este *causalgia.* Frecvent, aceasta este acompaniată de amiotrofii şi alte modificări trofice, alterînd profund psihicul bolnavului. Mecanismul exact nu este elucidat, dar foarte probabil constă într-o falsă sinapsă între fibrele motorii şi cele vegetative (1,205 a). Simpatectomia poate avea efecte spectaculoase.

5.6.1.1.2. Neuropatiile prin compresie

Sînt ilustrate de *sindromul tunelului carpian.* Tunelul carpian este un conduct fibros care se insinuează între oasele carpiene şi flexor retinaculum, conţinînd nu numai nervul median dar şi tendoanele flexorilor mîinii.

Simptomatologia este în primul rînd dureroasă sau parestezică în teritoriul medianului, accentuîndu-se nocturn; în timp poate determina atrofia abductorului policelui şi a musculaturii tenare, în care se constată şi modificări EMG de tip denervativ. Latenţele distale sînt crescute.

Sindromul de tunel carpian apare de obicei la femei de vîrstă mijlocie, care au înregistrat recent creşteri ponderale, la gravide sau la muncitoare manuale. A fost semnalat ca asociat mixedemului, artritelor, adenopatiilor regionale şi amiloidozei.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul compresiei este probabil cumulativ, sumînd cauze de ordin constituţional (canal carpian mai îngust), fibroza şi edemul.

Tratamentul cortizonic este adesea doar un paleativ; tratamentul chirurgical este aproape constant curativ.

Neuropatia din acromegalie este caracterizată prin sindromul de tunel carpian. Biopsia de nerv arată o proliferare conjunctivă endo- şi perineurală, şi reducerea populaţiei de fibre mielinice şi amielinice, la care se asociază demielinizări segmentare printr-un mecanism patogenic încă obscur.

Sindromul tunelului carpian este destul de comun în mixedem, datorită infiltraţiei ţesuturilor cu material mixoid (98) şi este perfect reversibil prin terapie hormonală. Existenţa unor fenomene similare în tireotoxicoză (209) rămîne să fie confirmată.

5.6.1.1.3. PNP toxice

PNP uremică. Deşi este dominată de simptomatologia senzitivă, interesarea motorie fiind minimă şi fără particularităţi clinice deosebite, PNP uremică este discutată pentru cîteva aspecte de interes patogenic general. Ea apare la pacienţii cu insuficienţă renală cronică supuşi sistematic hemodializei. Este semnalată numai în cazurile în care uremia depăşeşte 2,5 g, iar *clearance*-ul creatininei scade sub 5 ml min^{-1} (53).

Descrisă pentru prima dată de Hegkstrom (1961), incidenţa ei variază între 8 şi 84% (242). Într-un studiu pe un lot larg, cuprinzînd 901 pacienţi cu dializă cronică, semnele clinice de neuropatie au fost depistate în 7,6% din cazuri, dar incidenţa modificărilor EMG depăşea 30% (92).

Simptomatologia este dominată de crampe dureroase şi de fenomene parestezice care conturează un adevărat sindrom *Ekbom.* Este interesant de semnalat că unele anomalii ale inervaţiei colinergice, intuite în cercetări anterioare (299), au fost confirmate de studii recente asupra inervaţiei terminale în acest sindrom (149).

Studiile EMG (150, 153) au pus în evidenţă semne minore de denervare. Diminuarea VCS este semnalată atît la bolnavii simptomatici (277), cît şi la cei fără simptomatologie clinică (242, 259). Un studiu cantitativ atent a demonstrat interesarea funcţională globală a tuturor categoriilor de fibre nervoase (242). Chiar în cazurile în care VCS şi VCM nu scădeau semnificativ, perioada refractară relativă depăşea 3 msec. (309, 310).

Parametrii PE sînt uneori mai net influenţaţi, sub raportul amplitudinii, decît VCS, ceea ce sugerează alterări axonale (137).

Studiul microelectrofiziologic a indicat existenţa unui bloc de depolarizare la nivelul PNM, în special în UM mari, cu prag înalt de excitabilitate (90).

Din punct de vedere histopatologic, unii autori consideră degenerescenţa axonală ca fenomen dominant (318, 319), alţii optează pentru dms (15, 91). Dayan (1970) opiniază că în insuficienţa renală acută predomină leziunile periaxonale, degenerescenţa axonală urmată de dms secundară fiind caracteristice uremiei cronice. Unele studii morfologice au demonstrat precedenţa demielinizării, considerînd degenerescenţa axonală ca secundară (99).

Mecanismul patogen este încă obscur. Există unele indicaţii asupra prezenţei la uremici a unui inhibitor

Scanned with OKEN Scanner

dializabil al transchetolazei, neinfluențat de tiamină (303). Totuși nu s-au putut pune în evidență diferențe între activitatea transchetolazei din țesuturile acestor bolnavi în raport cu valorile de control (265) și nici efecte favorabile ale tiaminpirofosfatului (274). S-au semnalat doar minime modificări ale metabolismului piruvatului, necorectate de tiamină (55). Nu s-au confirmat relațiile dintre nivelul Mg^{++} plasmatic și evoluția simptomatologiei clinice (157).

Giovanetti (1968) semnalează pentru prima dată creșterea nivelului seric al *metilguanidinei,* administrarea acestei substanțe reproducînd într-o anumită măsură sindromul neurologic central al uremiei, dar nu pe cel periferic. Un alt element dializabil crescut în serul acestor bolnavi este *mioinozitolul* (255), precursor al fosfolipidelor cu *turnover* foarte rapid din constituția mielinei (176). Excreția sa la uremici este crescută (255), în timp ce în condiții normale, importanța acestui mecanism în eliminarea metabolitului este minoră. Mioinozitolul este oxidat în D-glucuronat, sediul acestui proces fiind în special cortexul renal; tulburările acestui proces ar putea interveni în geneza PNP uremică, așa cum sugerează realizarea unui model experimental al afecțiunii prin încărcare cu mioinozitol (88). Totuși, nivelul postdialitic al mioinozitolului este puțin corelabil cu cel al ureei (71).

Efectul hemodializei asupra PNP uremice a fost inițial considerat ca modest (148), dar experiențele recente au condus la concluzii mai optimiste (269); dializa poate preveni agravarea fenomenelor neurologice și ameliorează uneori simptomatologia, deși sporadic, s-au semnalat agravări bruște după o ședință de dializă, probabil datorită unor dezechilibre osmotice (318).

Transplantul renal reușit are efecte extrem de favorabile asupra evoluției PNP (127, 313, 318, 330), ceea ce înseamnă că unii dintre factorii care declanșează și întrețin simptomatologia polineuropatică este controlat și anihilat prin mecanisme care constituie atribute intrinseci ale parenchimului renal normal și, în orice caz, nu sînt compuși dializabili.

PNP prin intoxicații exogene. Numeroși toxici metabolitici determină distrofii axonale.

Tabelul XV

Toxici axoplasmatici

Metale	Plumb, Arsen, Mercur, Taliu, Aur
Compuși organici (alții decît medicamente)	Solvenți: Hexan, Tricloretil, Triortocrezilfosfat, Tetraclorură de carbon, Dimetilsulfoxid Insecticide și erbicide: Organofosfați, 2,4-diclorfenoxiacetat Varia: Acrilamida, Dietiltiocarbamat
Medicamente	Chimioterapice: Izoniazid, Nitrofuran, Etanbutol, Sulfonamide, Clorochin Antimitotice: Vincristina, Azot iperita Anticonvulsivante: Fenitoina Sedative: Talidomida Diverse: Imipramina, Disulfiran, Inhibitorii MAO, Ergotamina
Alimente	Cianogeni, Alcool

Din punct de vedere morfologic, aceste neuropatii se caracterizează prin leziuni axonale grave, poate și

printr-un anumit grad de interesare pericarională (50).

Replica pe plan clinic conturează un tablou de neuropatie predominant motorie, cu evoluţie îndelungată şi cu recuperare lentă şi foarte adesea nesatisfăcătoare din punct de vedere funcţional (28).

Nu rareori PNP toxice apar numai după ce sistemele de inactivare devin ineficiente. *PNP prin nitrofuran şi PNP alcoolică* (239) devin manifeste doar după apariţia fenomenelor de insuficienţă renală, şi, respectiv, hepatică. PNP alcoolică presupune consumul zilnic a unor cantităţi substanţiale de alcool, care chiar în condiţiile unei diete normale, pot determina o neuropatie acrodistrofică sau contura un sindrom Korsakov.

PNP izoniazidică apare la bolnavii trataţi cu doze de 300—600 mg/zi. Este o PNP mixtă, simetrică, substratul lezional fiind DW, care interesează atît fibrele mielinice, cît şi cele nemielinice (244). Faţă de degenerescenţa wallerianã experimentală, există însă unele diferenţe importante (284, 285): proliferare intensă a reticulului endoplasmatic agranular al celulelor S, prezenţa microbenzilor Bungner şi a granulelor π.

Intoxicaţia este consecinţa inactivării lente a produsului de către hepatocit; acetilarea hepatică este ineficientă şi o mare cantitate de substanţă se elimină ca atare (113). Defectul enzimatic este parţial, fiind transmis autosomal recesiv. Acumularea de *izonicotilhidrazonă* interferează metabolismul *piridoxinei* (21). Carenţa relativă în această coenzimă antrenează deprimarea activităţii a numeroase *decarboxilaze şi transaminaze,* cu consecinţe asupra sintezei proteice, ceea ce explică şi degenerescenţa axonală (68, 246).

PNP prin intoxicaţie cu acrilamidă se caracterizează prin instalarea rapidă a ataxiei, neuropatiei periferice predominant senzitivă cu areflexie. Fenomenele sînt parţial reversibile (82).

Studiile morfologice au pus în evidenţă pe primul plan leziuni dms (199), care se conjugă cu datele electrofiziologice care atestă constant diminuarea VCM şi VCS (126).

La unele specii (şobolan) leziunile sînt de tip PNP terminală.

Nu se cunoaşte exact mecanismul patogenic al demielinizării.

În ultimii ani, un tip de toxicomanie foarte răspîndită printre tinerii japonezi este inhalarea de solvenţi (amestec de N-hexan şi toluen), care creează o stare de euforie. Cu timpul apare însă o PNP ce mimează *sindromul Guillain-Barré,* spre deosebire de *PNP hexanică,* care este aproape exclusiv senzitivă (293).

Studiile ultrastructurale în PNP prin inhalare de solvenţi (Glue-Sniffing polyneuropathy) au pus în evidenţă leziuni mixte, atît de dms (293), cît şi de degenerescenţă axonală (261, 262). Fibrele mai groase sînt mai evident lezate. Degenerescenţa axonală este de intensitate mai redusă şi survine în stadiile tardive. Atît clinic, cît şi structural, există analogii evidente între această formă şi PNP din intoxicaţia cu *triortocrezilfosfat.*

5.6.1.1.4. PNP carenţiale

Carenţa de *tiaminpirofosfat,* constituent prostetic esenţial a trei enzime importante, *piruvat-decarboxilaza* (E.C.4.1.1.1.), *α-cetoglutarat-decarboxilaza* (E.C.1.2.4.2.) şi trans-

Scanned with OKEN Scanner

chetolaza (E.C.2.2.1.1.), deprimă activitatea acestora, cu acumulare consecutivă de compuşi α-cetonici; metabolismul neuronului şi al celulei S este defavorabil influenţat.

Clinic, este o PNP mixtă, uneori asociată cu nevrită optică.

Puţinele studii histologice confirmă o neuropatie axonală (263), care explică reversibilizarea lentă şi incompletă a simptomatologiei în cursul terapiei cu doze mari de *vitamina* B_1.

Fig. 5.16. — Neurofibromatoză Recklinghausen.

Carenţa de vitamină B_{12} determină în special leziuni centrale, leziunile periferice fiind de tipul neuropatiei terminale şi afectînd în special fibrele groase senzitive (221). Se pare că efectele carenţei diferă de la specie la specie: spre deosebire de om, la maimuţă neuropatia centro-periferică (124, 323) este dominată de leziuni dms.

Studiul metabolismului nervului în *boala Biermer*, efectuat cu ajutorul ^{14}C-propionatului, a pus în evidenţă două vîrfuri ale radioactivităţii, corespunzînd spaţiului dintre C_{14}—C_{16} (miristic-palmitic) şi respectiv $C_{16.1}$—C_{18} (palmitoleic-stearic) adică C_{17}. Se pare că acumularea de *acizi graşi cu catena* C_{17} constituie un test destul de fidel al carenţei de *vitamină* B_{12}, probabil prin afectarea randamentului reacţiilor de convertire a *propionil-CoA spre succinil-CoA*.

PNP carcinomatoase. Neuropatia carcinomatoasă este fie primitivă (tumorile nervului), fie metasau paraneoplazică. Aşa cum observă Bradley (1974), există încă incertitudini terminologice în acest domeniu.

Tumorile nervului sînt în general benigne, predominînd *schwannoamele, neurinoamele şi fibroblastoamele* (56).

Neurofibromatoza Recklinghausen este o afecţiune sistemică incluzînd numeroase modificări dismorfice şi neoplazice, care interesează sistemul nervos, osos şi pielea. Leziunile cutanate sînt cele care atrag în primul rînd atenţia, dar neurofibroamele condiţionează simptomatologia radiculară, compresivă, atunci cînd se dezvoltă în canalul vertebral sau în găurile de conjugare, ceea ce din punct de vedere radiologic se traduce prin dilatarea acestora.

Este din ce în ce mai evident faptul că modificările neurologice. în contextul bolii canceroase constituie o realitate mult mai frecventă decît fenomenul metastazic.

Scanned with OKEN Scanner

Newman (1964), urmărind opt pacienți în vîrstă de peste 65 de ani care prezentau o PNP inexplicabilă, a constatat în următoarele 18 luni dezvoltarea unui carcinom la toți acești bolnavi.

Incidența PNP este totuși greu de estimat; ea variază între 2% în reticulozele maligne (78) și 32% sau chiar 41% în neoplaziile de organ (155, 324).

În peste 80% din cazuri simptomatologia clinică este de PNP mixtă, simetrică. Existența unei afecțiuni de neuron motor periferic specifică bolii canceroase, pretinsă de Brain (1965), este considerată ca improbabilă (54).

Nu există date concludente asupra evoluției PNP după excizia tumorii.

Datele EMG semnalează, în special în musculatura distală, o activitate repetitivă foarte susținută, constituită din potențiale monofazice pozitive sau chiar din potențiale de nerv (324). Acest aspect bioelectric este în mare parte explicabil prin leziunile de demielinizare terminală și prin ramificarea excesivă a inervației terminale (155), indicii ale dezintegrării UM.

Aspecte histologice sînt destul de ambigue, sugerînd unora o leziune axonală pură (155), iar altora demielinizarea segmentară (77). Probabil, *în faza inițială*, PNP paraneoplazică este pur axonală, demielinizările constituind un efect tardiv (77).

Patogeneza PNP carcinomatoase este obscură, iar termeni ca „metastazarea chimică" nu sînt decît expresia eufemistică a acestei ignoranțe.

PNP de radiație reprezintă consecința dozelor mari, de peste 5 000 r. Ea nu poate fi prevenită în iradierile masive și survine după o latență variind între trei luni și trei ani.

PNP asociată sindromului de malabsorbție. Simptomatologia este de PNP mixtă, distală și simetrică, uneori completată de ataxie prin tulburări de sensibilitate profundă. Simptomele sînt numai parțial reversibile după terapie polivitaminică, în asociere cu enzime pancreatice (74).

În *sindromul celiac* s-au descris fenomene similare, uneori interesînd și nervii cranieni (oftalmoplegie externă).

PNP alcoolică trebuie considerată ca expresie sumativă a carenței de tiamină, insuficienței hepatice și *în ultimă instanță,* a acțiunii directe a alcoolului.

5.6.1.1.5. PNP dismetabolice

În acest grup se încadrează manifestările neuropatice consecutive unor modificări metabolice de ansamblu, în care simptomatologia neurologică are un caracter strict epifenomenologic. Grupul este foarte heterogen, reunind pe lîngă forme foarte definitorii (PNP din porfiria acută intermitentă) și forme a căror apartenență de acest grup este sugerată mai mult de considerente intuitive *(PNP senilă).*

PNP din *porfiria acută intermitentă.* Simptomatologia are un caracter acut și evocă o PNP proximală, motorie, caracterizată prin paralizii flacide și areflexie, afectînd preponderent mușchii inervați de nervii cranieni, mușchii paravertebrali, mușchii respiratori și chiar sfincterele, totul în contextul crizei porfirinice. Uneori, în mod paradoxal, paralizia proximală coexistă cu normalitatea reflexelor rotuliene.

Scanned with OKEN Scanner

Predominanţa proximală a simptomatologiei se explică prin afectarea aproape selectivă a fibrelor distribuite UM mari.

Atacul acut este de multe ori precipitat de administrarea unor medicamente, în special a derivaţilor barbiturici. Această constatare, precum şi faptul că barbituricele deprimă sinteza ATP, au constituit puncte de pornire în studiul mecanismului declanşator al crizei.

Formarea nucleului porfirinic presupune dirijarea *glicocolului* spre formarea acidului *Δ-aminolevulinic* prin condensare cu succinil-CoA, proces regizat de *Δ-aminolevulinic* sintetaza piridoxal dependentă. Procesul are loc intramitocondrial. Enzima controlează ritmul de sinteză al porfirinelor şi este o *enzimă inductivă* (326). Activitatea enzimei hepatice depăşeşte de cîteva ori valorile de control (93, 237).

Acidul Δ-aminolevulinic creşte brusc în timpul crizei, drept consecinţă a abolirii feed-back-ului negativ indus de hem, fiind excretat pe cale urinară în mari cantităţi împreună cu porfobilinogenul (68, 308). Acest dereglaj este determinat de inhibiţia unui sistem represor al genei operatoare care controlează gena structurală responsabilă de sinteza ARN mesager care induce formarea sintetazei levulinice, reprezentînd unul dintre puţinele exemple cunoscute de eroare metabolică prin hiperactivare enzimatică (304). S-a încercat o represie enzimatică cu ajutorul „efectului glucoză", dar metoda cea mai eficientă de inhibare a producţiei de precursori porfirinici este administrarea hemului (46), ceea ce sugerează un defect primar vizînd uroporfirinsintetaza.

Este posibil ca PNP să constituie expresia ineficienţei metabolismului acetatului, prin carenţă de substrat, glicocolul fiind dirijat preferenţial spre formarea succinil-CoA în detrimentul acetil-CoA (89). Ipoteza este cu atît mai interesantă, cu cît acumularea de porfirine, indusă prin aport exogen, nu reproduce experimental leziunile axonale (19).

Substratul patologic este o degenerescenţă axonală de tipul neuropatiei terminale, cu afectarea inconstantă a fasciculelor Goll şi Burdach (68). Studii mai vechi au descris şi leziuni demielinizante (193).

Evoluţia PNP depinde de frecvenţa crizelor porfirinice, dar în orice caz vindecarea este lentă, ca în orice neuropatie axonală.

Patologia nervului senil. VCM diminuă cu aproximativ 10% faţă de valorile considerate normale, la majoritatea indivizilor peste vîrsta de 80 ani (174). Campbell (1970) [citat după (55)] remarcă o scădere semnificativă a populaţiei de fibre motorii peste vîrsta de 60 ani şi se pare că modificări degenerative ale inervaţiei terminale apar deja la finele primei decade de viaţă (169).

Modificările microscopice ale nervului senil constau în degenerescenţă axonală şi dilatare sferoidală a axonilor. Expresia lor clinică este foarte ambiguă şi pare condiţionată mai mult de impregnarea senilă decît de vîrsta cronologică.

5.6.1.1.6. PNP cu determinism genetic

PNP din *amiloidoza generalizată*. Se descriu trei tipuri familiale, bine individualizate clinic, toate cu

Scanned with OKEN Scanner

transmisie autosomal dominantă (32, 214).

1. *Tipul Andrade* este endemic în regiunea Oporto (13), dar a fost descris şi la emigranţii portughezi şi — în mod excepţional — chiar la indivizi de alte naţionalităţi: scandinavi (11), japonezi (16).

decalcificări şi modificări de tip osteolitic ale metatarsienelor, pun probleme de diagnostic diferenţial cu artropatia ulcero-mutilantă şi cu maladia Bureau-Barrière.

Evoluţia este nefastă, decesul survenind în a patra sau a cincea decadă de viaţă prin insuficienţă re-

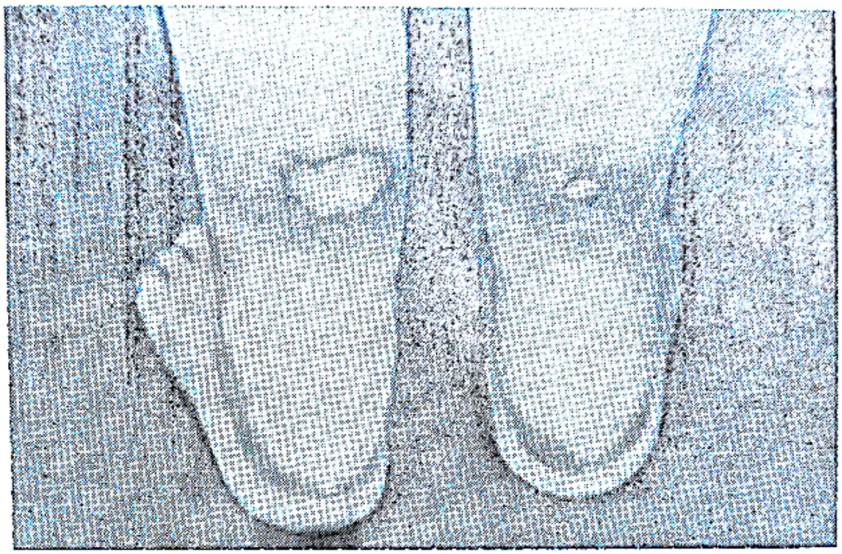


Fig. 5.17. — Ulcere trofice cronice (PNP în cadrul nefropatiei danubiene — după corticoterapie şi anabolizanţi).

Simptomatologia de debut este senzitivă, constînd în parestezii dureroase şi dureri spontane lancinante, la membrele inferioare. Ulterior se conturează o disociaţie de tip siringomielic, acompaniată de tulburări trofice pînă la formarea de ulceraţii atone ale plantelor.

Interesarea vegetativă este manifestă (diaree, hipotensiune ortostatică, tulburări de conducere intracardiacă).

VCM şi VCS diminuă modest în fazele iniţiale, dar ulterior PE senzitiv scade progresiv şi conductibilităţile se reduc la zero.

Tulburările trofice şi modificările osoase degenerative, constînd în

nală sau prin inaniţie după o evoluţie de şapte-cincisprezece ani.

Studiile electrofiziologice *in vitro* au relevat dispariţia potenţialului C, corespunzător fibrelor amielinice, fapt confirmat şi histopatologic (97). Amiloidul este prezent întotdeauna extracelular, în media şi adventiţia arteriolelor mici, precum şi în depozite dispersate în endonerv, care prin compresie pot determina leziuni ale elementelor neurale.

Degenerescenţa axonală afectează şi fibrele mielinice (200). În celulele S se observă şi granule cu structură lamelară de tip Reich. S-au semnalat şi sporadice eforturi de regenerare axonală (320), care pălesc însă în raport cu gravele leziuni de-

Scanned with OKEN Scanner

generative, constînd în acumulări de material filamentos, care substituie parţial sau total axoplasma.

Depozitele de amiloid în *vasa vasorum*, endonerv şi perinerv preced leziunile nervului, de unde s-a conchis asupra primordialităţii factorului vascular în geneza degenerescenţei axonale (75).

Studiul suprarezolutiv al depozitelor de amiloid indică o structură filamentoasă neramificată, filamente de circa 7 nm fiind limitate de un strat electronodens.

Expresivitatea atît la nivel fenotipic, cît şi la nivel structural este foarte variabilă de la o familie la alta şi mult mai puţin variabilă între indivizii aceleiaşi familii.

2. *Tipul Rukavina* a fost descris la indivizi de origine germană (279). Debutul este mai tardiv decît în tipul Andrade, iar evoluţia este atît de benignă încît nu afectează practic durata de viaţă. Bărbaţii sînt mai sever afectaţi decît femeile.

Simptomatologia cea mai frecventă este cea de tunel carpian, produsă prin compresiunea exercitată de depozitele de amiloid. În evoluţia ulterioară se poate contura o PNP mixtă, simetrică, distală, afectînd mult mai vizibil membrele inferioare decît cele superioare. Opacităţile din vitros obligă adesea evacuarea chirurgicală a corpului vitros.

Manifestările vegetative şi renale sînt discrete.

VCM şi VCS prezintă variaţii minime, mai mult în sensul creşterii latenţei terminale.

Histopatologic se observă o afectare aproape selectivă a marilor fibre mielinice (214).

Cu o anumită frecvenţă, electroforeograma proteinelor serice indică o hiper α-2-globulinemie (43).

3. *Tipul Van Allen* se caracterizează printr-o PNP distală, simetrică, mixtă, predominant senzitivă, *nefropatie* progresivă şi ulcer peptic. Debutul se situează în a patra decadă de viaţă afectînd în primul rînd trenul posterior. Evoluţia este progresivă cu pierderea tuturor modalităţilor de sensibilitate şi apariţia unor amiotrofii distale. Decesul survine după 15—20 ani prin insuficienţa renală. Se observă frecvent o hiperproteinorahie; *testul cu Congo Roth* este inconstant pozitiv în toate amiloidozele primare (187).

Amiloidul infiltrează rădăcinile nervilor spinali, ganglionii paravertebrali, inclusiv cei din lanţul simpatic şi pereţii vasculari.

Biopsia de nerv este de extremă utilitate (138), mai ales dacă este investigată cu tehnici sensibile, dintre care metoda cu Congo Roth alcalin, cu examinare în lumină polarizată, este cea mai recomandabilă (12).

Foarte probabil că nici ischemia şi nici compresiunea nu intervin decisiv în geneza acestei neuropatii, ci infiltrarea terminaţiilor nervoase însăşi (14).

PNP macroaxonală. A fost descrisă foarte recent (64) şi se cunosc un număr foarte restrîns de cazuri. Clinic, se manifestă prin diminuarea progresivă a forţei musculare, areflexie, hipoestezie tactilă distală, semne piramidale şi o tulburare posturală particulară, constînd în abducţia excesivă a gambelor şi un mers de tip Charlot.

Datele morfologice consemnează prezenţa unor axoni giganţi şi biopsiile de nerv, axonii conţinînd mase neurofilamentoase. Balonizările sînt paranodale şi măsoară 25 µm în diametru avînd o lungime de 125 µm (20).

Scanned with OKEN Scanner

Distrofia neuroaxonală infantilă Seitelberger. Este o formă particulară de neuropatie axonală în care amiotrofia neurogenă progresivă reprezintă un simptom major (331).

Leziunile afectează atît ţesutul nervos cît şi pe cel glial.

Existenţa PNP a fost confirmată recent într-un caz cu evoluţie fatală la 13 ani, prezentînd cardiomiopatie şi fibre targetoide, pe fondul unei degenerescenţe axonale (204).

Studiile de microscopie electronică (35, 290) au pus în evidenţă structuri sferoide formate din agregate neurofilamentoase, atît în cordoanele posterioare ale măduvei, cît şi în rădăcinile posterioare. S-au observat dilatări axonale în care se acumulează reticul endoplasmatic şi mitocondrii anormale. Modificările mitocondriale constau din prezenţa unor corpi granulari, mult mai frecvenţi în nervul periferic decît în axonii centrali, şi a unor corpi cristalini, care însă nu apar niciodată în axonii periferici.

S-a semnalat prezenţa fibrelor tip Rosenthal (331).

Toate aceste aspecte lezionale, deşi foarte caracteristice, nu sînt absolut specifice distrofiei neuroaxonale infantile; ele au fost semnalate şi în ataxia congenitală a mieilor (62).

5.6.1.2. PNP distrofice

În această categorie sînt grupate PNP axonale, în care, pe lîngă leziunea axonală propriu-zisă, există şi o interesare a corpului celular al neuronului motor spinal şi chiar o interesare supraspinală.

Afecţiunile încadrabile în această categorie sînt atrofia musculară peroneală Charcot-Marie-Tooth şi neuropatia hipertrofică Dejerine-Sottas, ultima disputată şi de grupul PNP demielinizante interstiţiale (şi hipertrofice). Manifestările periferice din eredoataxii, dificil de catalogat, sînt încadrabile tot în această categorie din considerente mai puţin de ordin patogenic, cît de ordin clinic.

5.6.1.2.1. Atrofia musculară peroneală Charcot-Marie-Tooth

Studiile sistematice ale lui Dyck şi Lambert (1968) au contribuit în mare măsură la clarificarea relaţiilor dintre boala Charcot-Marie-Tooth şi boala Dejerine-Sottas, precizînd următoarele tipuri clinico-genetice:

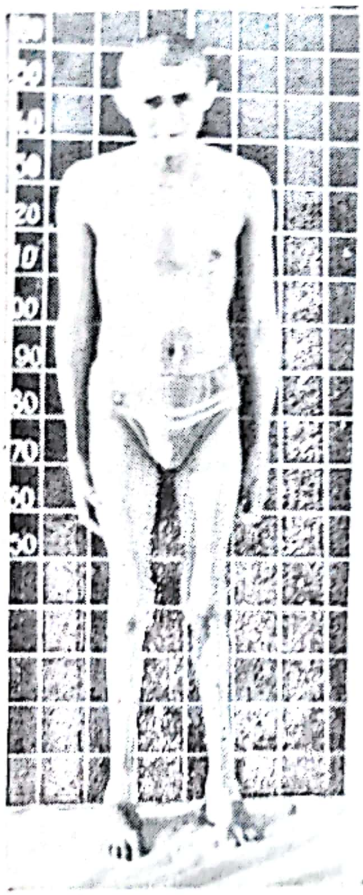
1. *Tipul dominant,* corespunzînd formei clasice a bolii şi incluzînd şi aşa-numita *distazie areflexică Roussy-Lèvy.* Există încă opinia că în ciuda analogiilor, sindromul Roussy-Lèvy este o entitate genetică distinctă (194).

Trebuie subliniat faptul că atrofia musculară peroneală poate fi observată în contextul unor afecţiuni degenerative centrale (95, 97) şi că simptomatologia clasică apare tot mai frecvent „impurificată" de simptoame, în special oculare [nistagmus (160), retinită pigmentară (152)], încît s-a pus problema unui linkaj cu *boala Leber* (250). S-a descris o artropatie progresivă în fazele tardive de evoluţie (59).

Simptomatologia clinică. Semnele cele mai precoce constau în tulburări de mers, care devine talonat, ulterior stepat, în final bolnavul călcînd doar pe marginea externă a plantelor care sînt balante şi deformate.

Reflexele osteotendinoase diminuează pînă la abolire în sens distaloproximal. Tulburările de sensibilitate, în special cea profundă, sînt discrete. Semnele neurologice supraspinale trebuie întotdeauna căutate,

Scanned with OKEN Scanner



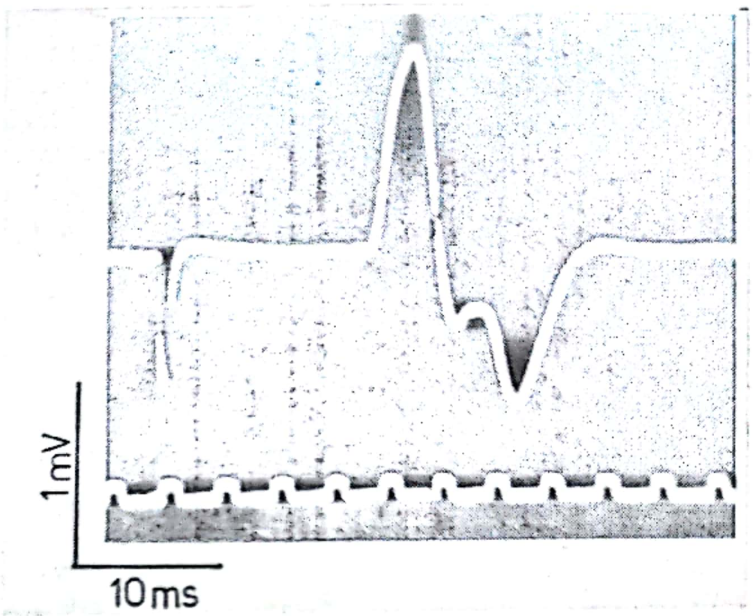


Fig. 5.19. — POE cu latență prelungită (CNM = 18 m.s.$^{-1}$) — Charcot-Marie-Tooth.

Fig. 5.18. — Amiotrofie peronieră Charcot-Marie-Tooth.

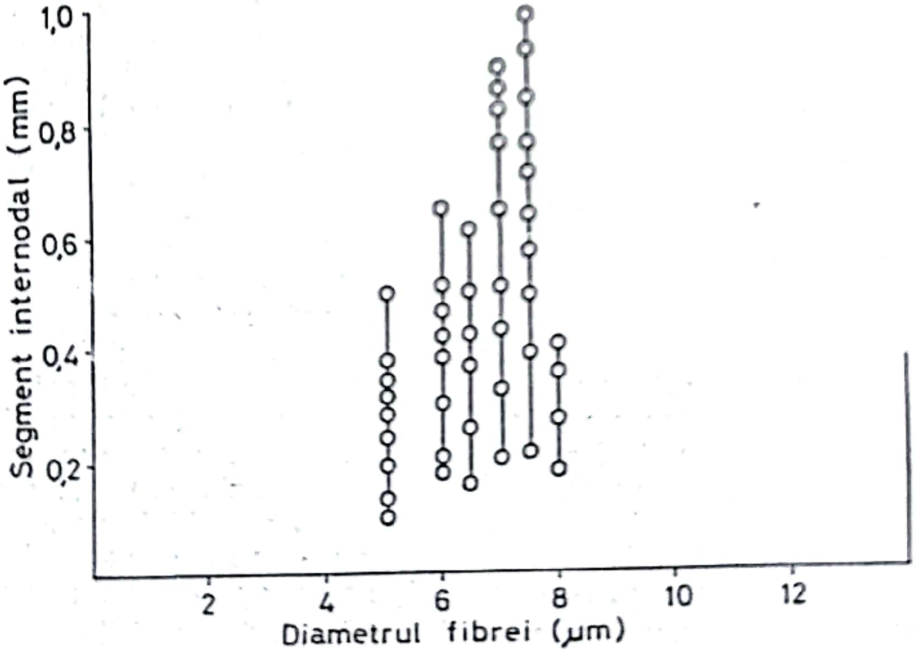


Fig. 5.20. — Grafic de distribuție al diametrelor și segmentelor internodale: se observă dispariția fibrelor groase de peste 8 µ și inegalitate internodală (boala Dejerine-Sottas).

Scanned with OKEN Scanner

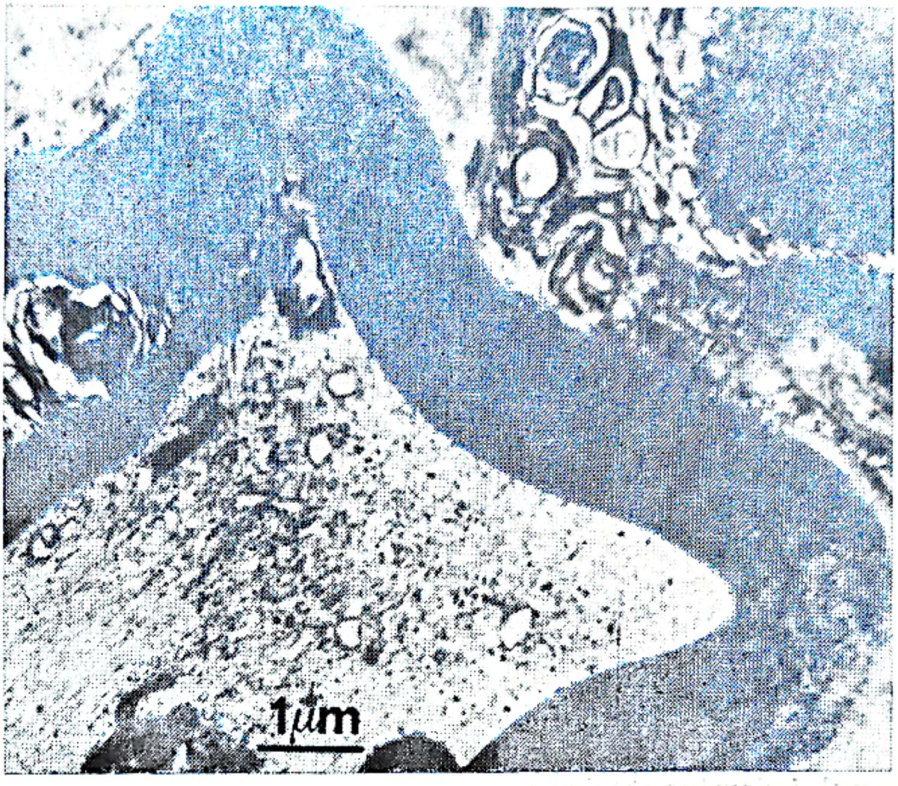


Fig. 5.21. — PNP demielinizantă asociată cu retinită pigmentară fără prezența de acid fitamic: dezorganizarea tecii mielinice pînă la formarea de figuri mielinice (FM).

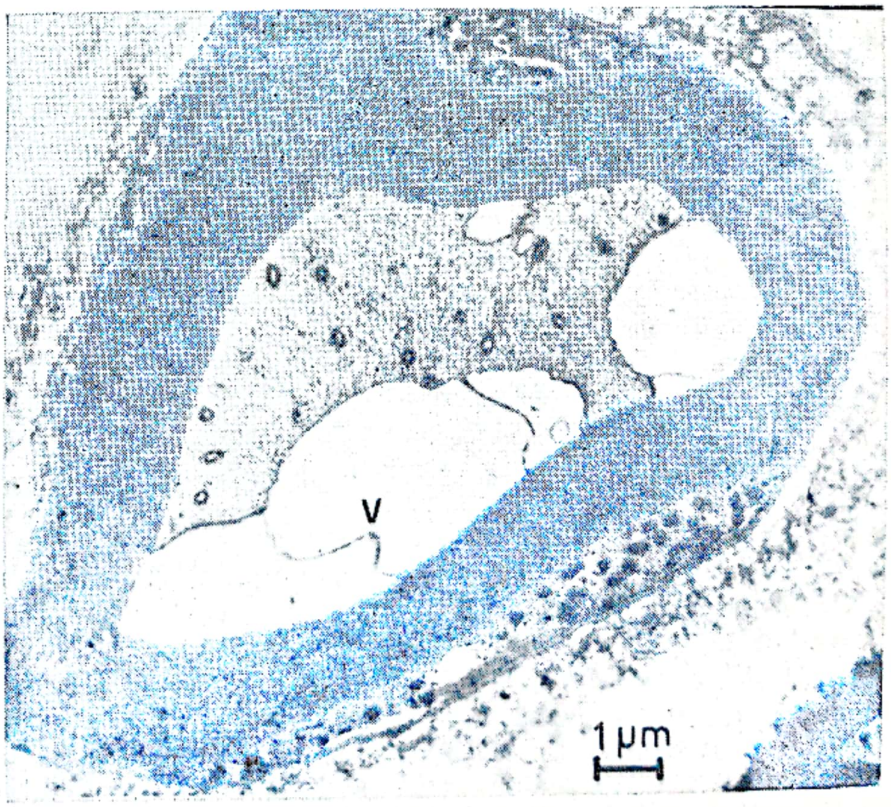


Fig. 5.22. — PNP axonală de etiologie neprecizată: leziuni vacuolare în axoplasmă (V) și activitate schwanniană evidentă (S).

Scanned with OKEN Scanner

iar prezența lor nu trebuie să surprindă în mod excesiv.

2. Tipul sporadic, de fapt de multe ori dominant cu expresivitate redusă sau recesiv, diferă de precedentul doar prin minore nuanțe clinice, fiind probabil alfa într-un pedigree.

3. Tipul hipertrofic Dejerine-Sottas își merită atributul de hipertrofic, datorită îngroșării vizibile a trunchiurilor nervoase, deși, la nivel microscopic, hipertrofia interstițială este proprie și primelor două tipuri.

Debutul se situează în primii ani de viață fiind exteriorizat de o întîrziere motorie căreia îi urmează instalarea unor tulburări de sensibilitate, în special profundă, simetrice, discrete, „în ciorap".

4. Tipul neuronal dominant are o simptomatologie clinică similară tipului dominant, dar debutează mai tîrziu la adultul tînăr, afectînd predominant membrele inferioare, respectînd mîinile.

Evoluția este relativ benignă cu excepția formei 1, unul dintre cazurile descrise inițial de Charcot supraviețuind pînă în deceniul al șaptelea al secolului nostru (7).

5. Atrofia musculară spinală progresivă de tip Charcot-Marie-Tooth grupează cazurile sporadice cu debut în a doua sau a treia decadă de viață. Amiotrofiile sînt simetrice, distale, apărînd inițial la membrele inferioare și ulterior la antebrațe. Amiotrofiile manifestă o mare tendință de proximalizare, iar tulburările de sensibilitate sînt absente; VCM și VCS, ca și biopsia de nerv sînt normale; aceste ultime patru trăsături justifică individualizarea și facilitează diagnosticul de tip.

Studii recente (31 a, 59 a) tind să restrîngă tipologia afecțiunii individualizînd un tip neural, caracterizat prin depopularea nervului de fibrele cu mare diametru și tipul hipertrofic care, în plus, prezintă o hipertrofic perimisială cu leziuni asociate de dms.

EMG. Traseele au întotdeauna un aspect neurogen, cu un grad moderat de sincronizare, cu excepția tipurilor 4 și 5 în care gradul de sincronizare crește, dar VCM și VCS nu sînt modificate. În restul tipurilor vitezele de conducere diminuează sub 20 $m \cdot s^{-1}$ (49).

Morfopatologie. Se disting trei formule morfopatologice (95, 96):

Neuropatia hipertrofică, caracterizată de formarea „bulbilor de ceapă", demielinizarea segmentară și reducerea populației de fibre groase. Formarea „bulbilor de ceapă" nu este caracteristică bolii, fiind descrisă și în boala Marek, în saturnismul cronic sau după strivirea repetată a nervului (256).

Tipul neuronal se distinge prin prezența, pe primul plan, a degenerescenței axonale, care afectează indiscriminat toate tipurile de fibre, indiferent de dimensiune. Dintr-un studiu morfometric al fibrelor mielinice în boala Dejerine-Sottas s-a desprins concluzia că demielinizarea segmentară terminală este secundară distrofiei axonale, defectul primar fiind neuronal (101). Fosfataza acidă în nervii hipertrofici este puțin evidentă și limitată la lizozomii primari și la vacuolele conținînd produși de dezintegrare mielinică; degenerescența granulară este rară și doar la nivelul segmentelor normal mielinizate. Fosfataza acidă lipsește în aparatul Golgi asociat reticulului endoplasmatic.

Distribuția intracelulară a lizozomilor în celulele S este haotică, probabil ca efect al demielinizărilor și remielinizărilor recurente. Este

Scanned with OKEN Scanner

semnificativă prezența unor lizozomi în regiunea paranodală, care ar putea iniția demielinizarea (98). Se pare că, datorită existenței lizozomilor activi, chiar în celulele S adiacente fibrelor amielinice, întreaga populație schwanniană este oricînd pregătită pentru mielinol ză.

Trebuie semnalat faptul că uneori „bulbii de ceapă" pot fi puși în evidență doar cu ajutorul microscopiei electronice (172, 343).

S-au semnalat numeroase anomalii de inervație de tipul *hiperneuratizării în fibrele intrafuzale.*

Tipul „asociat" se distinge prin faptul că nervul nu este modificat, leziunile fiind pericarionale.

Într-un studiu dinamic al biopsiei de nerv (223 a) s-a observat că modificarea cea mai precoce este reducerea populației de fibre groase mielinice și o proliferare interstițială la nivelul endonervului. Leziuni de degenerescență axonală au fost constant observate în toate tipurile de fibre.

Formarea „bulbilor de ceapă", ca aspect caracteristic bolii este vizibilă doar în stadiile tardive.

Studiile necropsice complete ale cazurilor de atrofie musculară peroneală sînt foarte rare. Recapitulînd datele cunoscute, Trevor Hughes și Brownell (1972) conclud asupra normalității căilor supraspinale, în contrast cu leziunile constante ale neuronilor motori din coarnele anterioare, ale nervului motor și ale mușchiului.

Într-un studiu morfometric McLeod (1970) analizează analogiile și diferențele dintre leziunile nervului în boala Friedreich și boala Charcot-Marie-Tooth: în timp ce dms este modalitatea lezională dominantă în eredoataxii, în atrofia peroneală leziunile sînt aproape exclusiv axonale.

Biochimie patologică. O diminuare masivă a cerebrozidelor, normalitatea sfingomielinei și discreta creștere a sulfatidelor au fost raportate în boala Dejerine-Sottas (98). Studiul biochimic al nervului, într-un caz sigur de neuropatie interstițială hipertrofică, a pus în evidență creșterea conținutului proteic și diminuarea celui lipidic. Cantitatea de hidroxiprolină depășea de patru ori, iar cea de hexozamine era dublă față de valorile de control. Esterii colesterolului depășeau nivelul normal, ca și trigliceridele și fosfolipidele; raportul acid stearic/acid oleic era crescut datorită concentrațiilor supranormale ale primului. Fluxul axoplasmatic este de asemenea interferat, rata de acumulare a dopamin-β-hidroxilazei fiind net inferioare valorilor de control (57).

5.6.2. PNP demielinizante

Acest tip lezional se caracterizează prin dominanța leziunilor demielinizante, în special de tipul dms, asociate frecvent cu o reacție interstițială proliferativă.

5.6.2.1. PNP hipertrofice

5.6.2.1.1. Boala Refsum (heredopathia atactica polyneuritiformis)

Este o afecțiune dismetabolică rară (se cunosc aproximativ 50 de cazuri), caracterizată printr-o PNP mixtă, simetrică cu evoluție ondulantă, ataxie și nistagmus, retinită pigmentară atipică. Alte simptome semnalate sînt ichtioza, variate modificări pupilare, hipoacuzia de percepție (39).

Scanned with OKEN Scanner

Particularitățile metabolice ale bolii sînt bine precizate, deşi defectul enzimatic nu este încă perfect individualizat. Există o acumulare de acid fitanic (3, 7, 11, 15-tetrametil hexadecanoic) în ţesuturi, iar concentraţia sa sanguină este crescută (184). Acidul fitanic este un derivat al fitolilor, a căror excludere din dietă produce o considerabilă ameliorare clinică (105, 106).

Deoarece nu există o sinteză endogenă de acid fitanic (105), defectul metabolic a fost urmărit şi localizat în sistemul α-oxidaţiei, în proximitatea lanţului reactiv, defect parţial (302), regizat de o genă autosom recisivă (24). Fibroblaştii derivaţi din biopsiile cutanate ale bolnavilor au demonstrat o capacitate redusă de oxidare a acidului fitanic (302).

S-au raportat şi cazuri cu simptomatologia bolii Refsum dar cu un metabolism normal al acidului fitanic (275), ca şi un complex simptomatic caracterizat prin asocierea unor elemente simptomatice de tip Refsum, cu manifestări clinice şi radiologice sugerînd gargoilismul (295). Asocierea neuromiopatie-ataxie-oligofrenie a fost semnalată în cadrul hipoparatiroidismului cu malabsorbţie şi colelitiază (141), punînd în discuţie relaţiile dintre boala Refsum şi sindromul Kearns-Sayere, oftalmologia (plus) (Drachman), boala Hurler, boala Bassen-Kornzweig.

Hipertrofia nervilor periferici şi formarea „bulbilor de ceapă" este caracteristică. Studiile ultrastructurale (44, 142) au pus în evidenţă leziuni demielinizante şi incluziuni intramitocondriale, sugerînd o dereglare completă şi generală în sinteza lipidelor constituente ale membranelor celulare.

Corelaţia ultrastructurală între bolile Refsum şi Dejerine-Sottas este evidentă (115), neuropatia hipertrofică fiind numitorul comun. În celulele S se remarcă numeroase granule lipoidice, unele conţinînd lipofuscină, altele părînd lizozomi; în orice caz clasificarea lor numai pe baza criteriilor morfologice este foarte riscantă.

5.6.2.1.2. PNP recurentă idiopatică

Simptomatologia pur motorie se caracterizează prin atacuri paretice sau chiar prin crize de deficit motor grav, global, necesitînd asistenţă respiratorie (154). Crizele au frecvenţă variabilă şi pot determina în timp o simptomatologie reziduală permanentă. Boala este mult mai frecventă la bărbaţi (213) şi pare să aibă o transmisie autosom dominantă (276).

Interesarea nervilor cranieni, în special a spinalului şi a perechilor III, VI şi IX nu este rară (133).

Asocierea cu hipotelorismul este foarte frecventă (55, 133, 297). S-a semnalat o formă familială cu imunopareză parţială pentru IgG şi IgA şi transmisie dominantă iregulară (276).

Afecţiunea răspunde la terapia cortizonică, remarcîndu-se sensibilitatea extremă a acestor bolnavi la mici variaţii de dozaj hormonal, care pot determina recidive de extremă gravitate (54). Această caracteristică a afecţiunii o apropie de PNP *sensibil la corticosteroizi* (23).

Diagnosticul diferenţial trebuie să aibă în vedere sindromul Guillain-Barré (317), porfiria acută intermitentă (273) şi polineuropatiile toxice; analogiile cu sindromul Parsonage-Turner au fost recent analizate de Roos şi Thygersen (1972).

Scanned with OKEN Scanner

EMG este tipic neurogenă cu activitate bioelectrică spontană (55).

Leziunile constau în dms, uneori cu formare de „bulbi de ceapă", și reacție hipertrofică interstițială (47, 317). În cazurile cu evoluție îndelungată s-au semnalat infiltrate masive cu celule limfoide în nervii periferici și în leptomeninge, cu dilatarea spațiilor Virchow-Robin, foarte asemănătoare celor observate în neurolimfomatoză tip Marek. Degenerescența axonală apare în cazurile vechi cu crize frecvente și explică simptomatologia reziduală.

5.6.2.1.3. PNP ereditară cu risc de paralizie la presiune

Simptomul dominant este pareza asociată cu hipoestezie globală pe teritoriul unui nerv, simptomatologie ce apare în urma comprimării acestuia pe o durată și cu o intensitate care, în mod normal, nu interferează funcționalitatea nervului.

VCM și VCS sînt subnormale la bolnavi ca și la heterozigoți (103, 220).

Biopsia de nerv relevă dms extinsă și hiperplazie endoneurală, afectînd în special fibrele cu diametrul mare a căror reprezentare procentuală este mult redusă.

Modificările tecii de mielină constau în îngroșări moniliforme („tomaculous neuropathy"), constituite din aglomerări de inele mielinice (într-un număr dublu în raport cu zona nedilatată) care strangulează axonul (30).

5.6.2.2. PNP degenerative

Afecțiunile incluse în acest grup au ca particularitate comună leziunile demielinizante consecutive degenerării mielinei sub acțiunea unor factori infecțioși sau metabolici.

5.6.2.2.1. PNP intra- sau postinfecțioase

Neuropatia difterică este o complicație tardivă a difteriei produsă de neurotoxină, cu o latență de 30—50 zile de la debutul faringitei, deși afectarea nervilor cranieni, caracterizată prin paralizii ale musculaturii palatului, a fost semnalată încă din primele 5—12 zile.

Paraliziile precoce sînt mai benigne decît cele tardive, ultimele putînd afecta musculatura respiratorie. Latența în acțiune a neurotoxinei difterice rămîne un mister, deoarece fixarea sa tisulară este completă la o oră după injectare.

Indiferent de momentul apariției, neuropatia este mixtă senzitivo-motorie. Leziunile sînt exclusiv demielinizante, cu excepția cazurilor foarte severe cînd însuși axonul este afectat. VCM diminuează moderat.

Fenomenele clinice ca și cele bioelectrice sînt reversibile în 30 de zile.

S-a raportat o neuromiopatie produsă de *mycosis fungoides* (197).

Neuropatia leproasă este o neuropatie mixtă, prezentă atît în forma lepromatoasă, cît și în cea tuberculoidă.

Histopatologic leziunile sînt de tip demielinizant afectînd în special segmentele distale și predominant fibrele senzitive. În forma tuberculoidă infiltratul limfocitar și cu macrofage și leziunile axonale sînt pe primul plan (81).

Terapia cu sulfone influențează mai puțin neuropatia mult mai net influențată de rifampicină, datorită capacității sale bactericide. Vindecarea cu sechele care impun tratament clasic chirugical, este cea mai frecventă.

Scanned with OKEN Scanner

PNP acută idiopatică postinfecțioasă Guillain-Barré

Este o PNP foarte heterogenă din punct de vedere clinic, dar bine individualizată de sindromul lichidian caracteristic, constînd în disociație albumino-citologică.

Simptomatologia clinică. Debutul, precedat cu 2—4 săptămîni de o infecție virală în peste 50% din cazuri, este insidios. În jumătate din cazuri deficitul motor este global; în restul cazurilor se distinge o etapizare a simptomatologiei, care afectează inițial membrele inferioare, apoi pe cele superioare, iar în cazurile grave chiar și musculatura respiratorie și pe cea cu inervație craniană (219).

Deficitul motor este acompaniat de areflexie, amiotrofii discrete în cazurile neglijate și mai ales în cele incorect tratate. Manifestări de tip vegetativ constînd în oscilații tensionale au fost recent semnalate.

O variantă clinică rară, constînd în oftalmoplegie, ataxie și areflexie (sindromul Miller-Fisher) (108), pune problema interesărilor centrale în sindromul Guillain-Barré semnalate sporadic în literatură (131).

Latența dintre debutul bolii și conturarea tabloului de PNP motorie simetrică variază între două săptămîni și trei luni.

Evoluția este foarte variabilă, existînd forme acute care impun asistență respiratorie, dar cu un prognostic final bun, sau forme cronicizate al căror prognostic este rezervat.

Sindromul lichidian. Modificările L.C.R. sînt foarte caracteristice prin disociația albumino-citologică, care conferă individualitatea afecțiunii. Hiperproteinorahia apare de obicei la sfîrșitul primei săptămîni de boală, pentru a atinge maximul în a doua decadă de la debut (pînă la 1 800 mg%). Numărul elementelor nu depășește decît rareori 40.

Electroforetic s-a precizat existența unei hiper-γ-globulinorahii. Edemul papilar, semnalat în 10% din cazuri apare tocmai ca o consecință a hiperproteinorahiei (229).

EMG. VCM este întotdeauna redusă, iar revenirea sa spre limita inferioară a normalului constituie un indice al reversibilității leziunilor. Chiar după vindecarea clinică, încă multe luni, valorile VCM rămîn sub cele medii normale. Traseul de contracție voluntară este sărac, moderat sincronizat, fără ABS.

Morfopatologia. Studiul ultrastructural al nervului a relevat demielinizarea fără degenerescență axonală (204, 347), dar această opinie nu este univocă. Unele lucrări recente (17, 65) insistă asupra degenerescenței axonale, probabil datorată hiperactivării hidrolazelor lizozomale, situație semnalată și în stadiul prodromal al encefalitei alergice experimentale (34).

Modificările mielinice sînt de două tipuri: dezorganizarea în structuri veziculare (25, 268) și îngroșări neregulate care determină strangulări axonale (17).

Carpenter (1972) imaginează o etapizare a leziunilor dms: primele momente sînt obscure, dar probabil macrofagele lezează membrana bazală a celulei S, determinînd degenerescența vacuolară a mielinei; în mod paradoxal, ulterior, în ciuda prezenței macrofagelor, distrugerea mielinei nu mai are loc. Într-un stadiu succesiv, macrofagele dispar și membrana bazală se regenerează. Mielinizarea propriu-zisă este mult mai tardivă.

Ceea ce pare caracteristic sindromului Guillain-Barré este asocie-

Scanned with OKEN Scanner

rea obligatorie a macrofagelor cu degenerescența vacuolară, care lipsesc în encefalo-mielita experimentală (347) și care justifică apelativul de nevrită inflamatorie demielinizantă (19).

Patogeneza. Participarea mecanismelor imunitare în sindromul Guillain-Barré este indicată atît de observațiile clinice cît și de rezultatele studiilor de imunologie clinică și experimentală.

Frecvența cazurilor care prezintă în antecedentele imediate o infecție virală exclude simpla coincidență. Frecvența sindromului Guillain-Barré manifestă creșteri corelabile cu epidemiile de gripă (195), iar asocierea anticorpilor contra virusului Epstein-Baar este statistic semnificativă (144).

Anumite modificări de reactivitate imunitară par a avea un rol predispozant în declanșarea bolii, descriindu-se în acest sens o variantă de sindrom Guillain-Barré asociat unei gamopatii oligoclonale cu amiloidoză generalizată (196). Pe de altă parte s-a semnalat creșterea procentuală, dar nu absolută, a IgA și IgM (203).

Afecțiunea a putut fi reprodusă experimental, utilizîndu-se drept antigen extractul de nerv periferic (22). Probabil mecanismul patogenic este declanșat de un virus cantonat în celulele S care determină și proliferarea lor. Reacția limfocitară și imunitară împotriva acestui virus produce lezarea celulei gazdă.

Creșterea potențialului limfoproliferativ este un fapt cert (41). În cultură, limfocitele bolnavilor au tendința de transformare spontană spre celule limfoblastice. Inocularea lor la animale nu produce însă boala. Sheramata și colab. (1975) au precizat că numai limfocitele din forma acută a bolii dispun de factori de inhibiție a migrării macrofagelor, ca răspuns la administrarea de proteină P_2.

Anticorpi antimielinic și mielinotoxinele (78), ca și o anumită agresivitate a limfocitelor circulante față de țesutul nervos periferic (2, 72, 78), au fost recent raportate. S-au pus de asemenea în evidență anticorpi circulanți, care s-au dovedit neurotoxici în culturi (234). Complementul și IgM au fost observate prin tehnici de imunofluorescență, de-a lungul tecii mielinice (210).

Limfocitele de la bolnavii cu sindrom Guillain-Barré sînt stimulate în cultură de proteină bazică P_2, dar nu și de P_1 sau de histonele nespecifice (186). Fenomenul nu este propriu limfocitelor din alte PNP periferice. Aceste limfocite manifestă o viteză mai mare de încorporare activă a unor precursori tritiați, care dispare după vindecare (33).

Macrofagele posedă o anumită agresivitate antimielinică, infiltrîndu-se la nivelul membranei bazale și dezagregînd chiar o mielină normală (66).

Datele disponibile sînt indicative pentru un mecanism patogenic bazat pe o hipersensibilitate întîrziată (73) proprie limfocitelor anormale (292), amorsat de o infecție virală. Acest mecanism poate determina și leziuni extraneurale, așa cum este glomerulonefrita membranoasă, descrisă atît la bolnavii cu sindrom Guillain-Barré, cît și la maimuțele cu nevrită experimentală (114).

Prognosticul. Acesta este în general bun, deși în unele serii, chiar în condițiile corticoterapiei, mortalitatea a depășit 10%. O simptomato-

Scanned with OKEN Scanner

logie reziduală, pe o perioadă care se extinde pînă la 3 ani, a fost semnalată la 20% din cazuri (154).

5.6.2.2.2. PNP dismetabolice

Leucodistrofia metacromatică (Scholz) este o PNP centro-periferică cu evoluţie clinică bifazică: iniţial spasticitate prin decerebrare, ulterior areflexie şi hipotonie. Interesarea nervului periferic este constantă, iar biopsia de nerv constituie o metodă diagnostică de elecţie.

Se disting trei forme clinice (191, 192): infantilă tardivă, juvenilă şi a adultului. Transmisia este recesivă în unele familii, legată de sex sau chiar dominantă iregulară; se cunosc şi două cazuri congenitale (259).

EMG de detecţie este neconcludentă, dar răspunsul evocat manifestă o latenţă crescută şi o amplitudine redusă (167).

Din punct de vedere morfologic se remarcă o teacă de mielină foarte neregulată datorită leziunilor dms (102). Numeroase incluzii metacromatice se observă în celulele S; ultrastructural ele se prezintă sub forma unor corpi multilamelari, similari mielinei degenerate, fiind constituiţi din sulfatide.

Creşterea sulfatidelor, concomitent cu scăderea fosfolipidelor şi practic absenţa colesterolului esterificat, precum şi diminuarea cerebrozidelor în nervul periferic, constituie modificările caracteristice ale compoziţiei lipidice a ţesutului nervos în această afecţiune (215). Galactoza este unica hexoză izolată din sulfatidele acumulate. Acizii graşi C_{21}—C_{26} reprezintă doar 22% din acizii graşi totali (243), fenomen care ar putea reflecta numai diminuarea cantităţii de mielină (301).

Defectul enzimatic constînd în absenţa totală a arilsulfatazei A (E.C. 3.1.6.1.), a fost demonstrat şi pe cultură de fibroblaşti (173). Arilsulfataza posedă două izoenzime, A şi B, existînd cazuri în care ambele enzime lipsesc, sau situaţii în care izoenzima B manifestă încă o activitate foarte redusă (240). Substratul fiziologic pentru izoenzima B nu este cunoscut, iar defectul enzimatic al acestei izoenzime nu este specific leucodistrofiei metacromatice, fiind semnalat şi în sindromul Maroteaux-Lamy (305). Acumularea esterilor sulfurici ai cerebrozidelor determină alterări ale structurii lizozomale (271, 272).

Leucodistrofia cu celule globoide Krabbe. PNP în cadrul bolii Krabbe a fost confirmată de studii EMG (94, 156) care au demonstrat VCM subnormală fără afectarea parametrilor PUM şi a latenţei distale, ceea ce sugerează integritatea axonală.

Fenotipic afecţiunea se caracterizează prin tetraplegie spastică, demenţiere progresivă, opistotonus şi atrofie optică cu debut în primul an de viaţă, la care se adaugă hiperproteinorahia.

Biopsia de nerv periferic pune în evidenţă reducerea masivă a proporţiei fibrelor mielinice, în special a fibrelor groase (7—10 μm) care reprezintă doar 15%. Fibrele amielinice sînt nemodificate, dar cele mielinice prezintă leziuni dms cu semne de remielinizare, însă fără indicii de interesare axonală. În fibrele groase restante se observă formarea de „bulbi de ceapă".

Incluziunile din celulele S seamănă cu cele din celulele globoide

Scanned with OKEN Scanner

din SNC, unde se constată demielinizări și gliază fibrilară, alături de prezența celulelor globoide caracteristice (172, 218, 282) conținînd incluziuni rectilinii sau de formă helicoidală, unele intralizozomale.

Defectul enzimatic a fost identificat și constă în deficitul galactozilceramid-β-galactozidazei (306) calificînd afecțiunea drept o sfingolipidoză; defectul acestei galactozidaze (E.C.3.2.1.46) a fost pus în evidență și la heterozigoți.

Neuropatia mielo-optică subacută (SMON). Afecțiunea este cunoscută doar la populația de rasă galbenă.

Simptomatologia constă din parestezii la nivelul membrelor inferioare, fatigabilitate musculară și diminuarea acuității vizuale (327).

EMG depistează modificări minime de tip denervativ, iar VCS este moderat diminuată în raport cu alte PNP predominant senzitive, ceea ce face să se presupună pe primul plan o interesare medulară (233).

Modificările ultrastructurale indică existența unor incluziuni paracristaline intramitocondriale, sau organite de tip megaconial. Modificări mitocondriale sînt semnalate și în țesutul muscular, unde organitele au adesea un aspect tigrat (mitocondrii în epolet). Microdisecția fibrelor nervoase permite vizualizarea unor demielinizări paranodale (322, 329).

PNP hepatică. Manifestările periferice ale insuficienței hepatice cronice sînt cu totul estompate de cele centrale. Totuși, diminuări discrete ale VCM și VCS, ca și o creștere a latenței terminale a RE senzitive și motorii, au fost semnalate în peste 60% din cazuri (185, 289).

Studiile morfologice raportează leziuni dms și chiar infiltrații xantomatoase.

5.6.2.2.3. PNP demielinizante degenerative genetice

Acest grup este ilustrat de *sindromul Personage-Turner* (amiotrofia nevralgică).

Afecțiunea se caracterizează printr-o PNP mixtă cu simptomatologie foarte bine individualizată.

Debutul constă în dureri violente în regiunea umărului, care durează de la cîteva zile pînă la 3 luni, în medie o săptămînă. Progresiv, sindromului algic i se substituie un deficit motor de tipul paraliziei flasce cu amiotrofie, localizată la nivelul mușchilor regionali. Sindromul senzitivo-motor rezultat este adesea de tip radicular și mai rar de tip periferic în zonele tributare nervilor lung toracic și/sau circumflex.

EMG pune în evidență leziuni de tip denervativ și reducerea VCM între fosa supraclaviculară și mușchii afectați, la valori de pînă la 25% din cele normale (341).

Singurul caz studiat morfologic (325) sugerează o degenerescență axonală, care însă nu poate fi conciliată cu reducerea constantă a VCM, considerată expresie certă a demielinizării.

5.6.2.3. PNP dismorfogenice demielinizante

Caracteristica definitorie a acestui grup este formarea unei mieline anormale ca structură și compoziție chimică.

5.6.2.3.1. PNP din cadrul dislipidozelor

PNP din boala Tangier (α-α-lipoproteinemia). Afecțiunea se caracterizează printr-un cadru dislipidemic particular constînd în absența α-lipoproteinelor plasmatice, hipoco-

Scanned with OKEN Scanner

lesterolemie și creșterea trigliceridelor.

Depozite tisulare de colesterol sînt vizibile în special la nivelul amigdalelor, care apar hipertrofice.

PNP este mixtă, recurentă sau/și progresivă, leziunile histologice fiind de tip intricat, dms coexistînd cu degenerescența axonală (110, 188).

Macrofage conținînd picături colorabile cu Oil-Red O au fost observate în organele limfoide, în punctatul sternal și în submucoasa rectală, dar nu și în biopsia de nerv.

Biopsia de nerv pune în evidență diminuarea indiscriminată a populației de fibre mielinice și amielinice, și mai ales acumularea de lipide în celulele S, conferindu-le un aspect vacuolar (189). Mecanismul patogenic al PNP, dealtfel foarte benignă (123) și tardivă (147, 163), este neclar. Absența α-lipoproteinelor și a pre-β-lipoproteinelor nu este totală, cercetările imunologice evidențiind minime cantități de lipoproteine tip Apo-LP, cu o structură aberantă (110, 202). Probabil în absența acestor fracțiuni, transportul colesterolului asigurat de lipoproteinele hiperdense, este anormal cu implicații în mielinogeneză. Gena este autosom recesivă (163).

PNP din boala Bassen-Kornzweig (a-β-lipoproteinemia). Debutul afecțiunii este foarte precoce, de obicei în primul an de viață, mimînd maladia celiacă sau fibroza chistică de pancreas. În sîngele periferic se constată acantocitoză, a-β-lipoproteinemie și concentrații reduse de colesterol, fosfolipide și trigliceride (116).

Acantocitoza fără modificări ale fracțiunilor lipoproteice serice a fost descrisă într-o afecțiune dominantă, în care leziunile erau predominant neuronale (112). Acantocitoza a fost semnalată într-o altă familie, asociată cu ataxia, areflexia, oligofrenia și mișcări coreiforme (76).

Simptomatologia neurologică constă din tulburări de mers, care este ataxic, tulburări de sensibilitate proprioceptivă, areflexie, semnul Babinski și retinită pigmentară atipică (29, 45, 287, 288).

Leziunile demielinizante sînt prezente în cordoanele posterioare, fasciculele spinocerebeloase (298) și în nervul periferic (287, 288).

Patogeneza PNP este obscură, în special datorită existenței a numeroase fenocopii fără anomalie proteică (321), sau din contră a limitării simptomatologiei la o retinită atipică în ciuda absenței complete a β-lipoproteinelor. În două cazuri familiale de acantocitoză normolipoproteică cu fenomene polineuropatice, biopsia de nerv sural releva reducerea severă a numărului de fibre mielinice, creșterea activității lizozomale în celulele S, care conțineau produși de degradare mielinică. Mielina este adesea distrusă la nivelul liniilor intraperiodice (198).

Defectul genetic constă probabil în absența Apo-LP-ser și inhibiția activității LCAT (123). Este de presupus că funcția de transport a fracțiunii β-lipoproteice plasmatice este deficitară, afectînd structura și funcțiile membranelor excitabile. În orice caz, boala Bassen-Kornzweig nu este corelată genetic cu hipo-β-lipoproteinemia (123).

PNP din angiokeratoma corporis diffusum Fabry. Cadrul clinic este definit de leziuni dermatologice caracteristice opacității corneene și depozite de lipide anormale în diverse organe. Durerile spontane în membre reprezintă simptomul dominant al PNP.

Scanned with OKEN Scanner

Numărul de fibre mielinice din nervul periferic diminuează, iar depozite lipidice sînt depistabile în perinerv (188).

Substanţele tezaurizate sînt glicolipide de tipul trihexizilceramidei (ga-ga-glu-ceramidă) şi dihexizilceramidei (ga-ga-ceramidă) (278). Mapes şi colab. (1970) nu depistează activitatea ceramid-trihexozidazei (p-galactozidaza E.C.3.2.1.22) în serul acestor bolnavi; enzima lipseşte şi din leucocitele probanţilor, iar activitatea la vectoare variază între 15—40% din valorile normale (183). Bolnavii excretă urinar de 20 de ori mai multe lipide neutre decît indivizii normali.

Mielinogeneza este evident interferată, leziunile de demielinizare afectînd întregul nevrax (249).

PNP din boala Niemann-Pick a fost semnalată recent (145), pornind de la constatarea unei VCM subnormal.

Celulele S conţin numeroşi corpi citoplasmatici electronodenşi măsurînd circa 1 μm, vag delimitaţi. Defectul enzimatic constă în absenţa sfingomielinazei (149 a). Absenţa sfingomielinazei (E.C.3.1.4.12) determină acumulare de sfingomieline în SNC şi ficat.

PNP din sindromul Jakob-Creutzfeld. Leziunile constau din încărcări lipocrome ale populaţiei neuromotorii din coarnele anterioare, care apare rarefiată şi din discrete demielinizări ale rădăcinilor anterioare, care nu au mai fost regăsite în biopsia de nerv sural (70). EMG nu este concludentă.

PNP infantilă cu mielinizare anormală. Literatura ultimilor ani (177, 179, 211) semnalează trei cazuri aparent sporadice de hipotonie infantilă, în a căror biopsie de nerv nu există mielină colorabilă, iar microscopia electronică vizualizează numai sporadic şi segmentar o subţire teacă de mielină. S-a observat formarea de „bulb de ceapă", dar exclusiv prin replicări ale membranelor bazale ale celulelor S.

Celulele S au o formă particulară de clepsidră, porţiunea conţinînd nucleul fiind legată de cea care participă la formarea tecii printr-o fină tramă citoplasmatică. Nu s-au semnalat leziuni de degenerescenţă axonală. Prin contrast, mielinizarea centrală este normală.

În biopsia musculară se observă aproape exclusiv fibre T_1, deşi, semnele de atrofie sînt foarte discrete. Există o afectare atît a fibrelor fuzale, cît şi a celor extrafuzale. S-a depistat şi o hiperalbuminorahie. VCM este diminuată. Evoluţia clinică este staţionară sau lent regresivă.

5.6.2.3.2. PNP din cadrul paraproteinozelor

PNP este o complicaţie frecventă a *macroglobulinemiei Waldenström,* afectînd 8—20% din cazuri (85, 230).

Leziunile nervului constau din dms cu conservarea rezonabil a integrităţii axonului. Prezenţa imunoglobulinei monoclonale IgM la nivelul tecii de mielină (264) a sugerat existenţa unui conflict imunitar responsabil de apariţia PNP.

În *mielomul multiplu* s-a observat creşterea incidenţei PUM polifazice şi reducerea VCM şi VCS (84, 111).

PNP în cadrul *crioglobulinemiilor* sînt rareori consemnate în literatură (205, 217). Recent a fost individualizată o PNP distală, simetrică, motorie cu ataxie, sensibilă la corticoterapie, asociată prezenţei serice a unei fracţiuni crioalbuminice (266).

Scanned with OKEN Scanner

Patogeneza PNP asociate disproteinozelor este încă incomplet elucidată, dar foarte probabil tulburările de circulație în rețeaua *vaso vasorum*, determinate de hipervîscozitatea plasmei reprezintă factorul determinant.

5.6.3. PNP combinate

În cadrul PNP combinate sînt incluse neuropatii periferice caracterizate prin combinarea leziunilor dms și a degenerescenței axonale, tipuri lezionale care se intrică.

5.6.3.1. PNP diabetică

PNP este cea mai frecventă complicație a diabetului (109).

Clinic, simptomatologia este predominant senzitivă, distală și simetrică. Un fenomen foarte caracteristic este contrastul dintre hipoestezia termică a plantelor și hiperestezia dureroasă a moleților, adesea cu caracter cauzalgic. Hiporeflexia este frecventă, ca și sindromul pseudotabetic.

Trebuie subliniat faptul că între frecvența manifestărilor clinice, care nu depășește 5% din totalul cazurilor de diabet zaharat, și realitatea electromorfologică a PNP diabetice, evidențiabilă în peste 70% din cazuri (231), există un decalaj evident, care apare și mai pregnant în diabetul infantil (129).

PNP diabetică este mai frecventă în momentul diagnosticării bolii de fond sau în cazurile foarte vechi, precar controlate metabolic. Totuși, relațiile nu sînt atît de simple, întrucît unele simptome sînt prezente în ciuda echilibrării diabetului, iar PNP este o realitate chiar în diabetul chimic.

VCS și mai puțin VCM sînt diminuate. Leziunea morfologică esențială este dms. Existența „bulbilor de ceapă" evocă episoade recurente de demielinizare-remielinizare (26, 315).

O formă particulară este mononeuropatia proximală acută, aproape exclusiv motorie, afectînd teritoriul inervat de nervul femural, în special mușchiul cvadriceps. Studiile anatomopatologice au pus în evidență leziuni mixte degenerative și demielinizante, pe fondul unei vascularite ocluzive de tip endarteritic (267).

Etiopatogeneza vasculară a PNP diabetice corespunde numai parțial realității clinice și nu explică numeroase observații de ordin morfologic.

În mod paradoxal, la diabetici, sensibilitatea vibratorie și VCS sînt mai rezistente la ischemie decît la indivizii normali (54, 143), fenomene care dispar după normalizarea glicemiei. Se poate conclude, într-o primă aproximație, că transportul hexozelor către spațiul intracelular este fenomenul inițial afectat și la nivelul membranelor excitabile. Nu există o corelație strînsă între angiopatie și PNP nici la copil (129) și, probabil, nici la adulți (226); în schimb, spectrul histografic al nervului în cazurile cu neuropatie clinică este evident deplasat spre diametrele mici.

Studiile de metabolism au pus în evidență unele anomalii conjugabile cu metabolismul mielinic. Încorporarea precursorilor marcați în lipidele mielinice este net diminuată în PNP diabetică (107), iar metabolismul sorbitolului este compromis în țesutul neural diabetic. Hiperglicemia produce acumularea de sorbitol, fenomen reversibilizat de normalizarea glicemiei (128).

Scanned with OKEN Scanner

Studiul proteinelor mielinice a relevat de asemenea anomalii evidente (252): proprietăţile de sedimentare sînt diferite, sugerînd o dezintegrare structurală gravă. Majoritatea proteinelor din mielina normală sînt concentrate în fracţiunea MCO_2, în timp ce în diabet are loc o diminuare în special a fracţiunii M_4 şi o dispersie a componentelor proteice între diversele fracţiuni. Proteinele bazice de structură sînt de asemenea scăzute, iar proteinele de membrană cresc. Aceste modificări suspectează celulele S de o inabilitate caracteristică de a sintetiza proteinele necesare mielogenezei. Observaţiile ultrastructurale sînt convergente, întrucît chiar în formele asimptomatice există o proliferare a elementelor S (334), care contrastează cu intensitatea moderată a leziunilor axonale şi nu este corelabilă cu modificările de structură din *vasa nervorum* (333).

PNP hipoglicemică a fost semnalată în cîteva cazuri de insulinom (134). Deşi nervul periferic este mai puţin sensibil la variaţiile glicemice decît structurile nevraxiale, totuşi simptomele de PNP mixtă, simetrică, distală sînt incontestabile. Nu este exclus ca episoadele hipoglicemice să joace un rol şi în geneza PNP diabetice.

5.6.3.2. PNP asociate colagenozelor

PNP asociate bolilor de colagen se prezintă adesea sub forma unor mononevrite multiple consecutive ischemiei teritoriale.

Periarterita nodoasă determină mononevrite multiple mixte. Biopsia de nerv relevă degenerescenţa axonală asociată necrozei parietale şi infiltratului perivascular polimorf, datorită obliterării vaselor mici (75).

Lupusul eritematos diseminat induce manifestări neuropatice similare care în cursul evoluţiei pot contura tabloul unei PNP mixte distale, simetrice, sau alteori poate simula sindromul Guillain-Barré.

PNP au fost semnalate în boala Horton (345), sclerodermie (181), granulomatoza Wegener (251).

PNP reumatică dispune de o simptomatologie clinică complexă, în care Pallis şi Scott (1965) disting următoarele patru tipuri:

— leziunile marilor trunchiuri, traduse prin parezele bilaterale de nerv popliteu, afectat la nivelul capului fibular, sau de nerv median comprimat în tunelul carpian;

— tipul digital, consecutiv ocluziei unei artere laterodigitale, este benign şi pur senzitiv;

— tipul distal, simetric, senzitiv al membrelor inferioare;

— tipul distal, simetric, mixt, generalizat, debutînd ca o mononevrită multiplă simetrizîndu-se rapid şi evoluînd extrem de grav, pe fondul unei vascularite.

EMG în tipul distal, simetric, senzitiv şi în tipul distal, simetric mixt atestă o reducere marcată, uneori segmentară, corespunzătoare zonelor de demielinizare, a VCM (171). În tipul distal simetric, mixt, generalizat, traseul de contracţie este caracteristic pentru denervare (166).

Din punct de vedere morfopatologic, leziunea dominantă este infarctizarea în *vasa nervorum* (100), şi degenerescenţa axonală cu demielinizări secundare (345).

5.6.4. PNP senzitive

PNP senzitive constituie un grup eterogen de neuropatii cu simptomatologie pur senzitivă şi tul-

Scanned with OKEN Scanner

burări trofice, recent izolate de o serie de afecţiuni cu care fuseseră confundate (siringomielia şi tabesul). Expunerea lor succintă este motivată de considerente de diagnostic diferenţial ca şi de interesul euristic pe care aceste afecţiuni îl prezintă.

5.6.4.1. Insensibilitatea congenitală la durere

În afara simptomului care o defineşte există şi tulburări de intensitate variată pentru alte moduri de sensibilitate. A fost supranumită boala fachirilor. Datorită anesteziei, leziunile repetate produc mutilări.

Substratul lezional este încă neprecizat. Într-un caz autopsiat s-a observat absenţa tractului Lissauer. Sindromul se deosebeşte de aşa-numita asimbolie dureroasă, datorată leziunilor girusului supramarginal din emisfera dominantă.

Nu s-au putut pune în evidenţă anomalii ale fibrelor senzitive cutanate şi musculare, iar prezenţa unui mozaic 46/47 XY G+ pare să reprezinte o simplă coincidenţă (60).

O variantă a sindromului o constituie insensibilitatea congenitală la durere cu anhidroză. Pacienţii prezintă episoade recurente şi inexplicabile de febră. Singurul caz autopsiat a arătat absenţa congenitală a micilor neuroni senzitivi din ganglionii spinali şi a fasciculelor Lissauer (307).

5.6.4.2. Disautonomia familială Riley-Day

Pe lîngă indiferenţa congenitală la durere, boala se caracterizează prin labilitate emoţională, hipotensiune ortostatică, absenţa papilelor fungiforme ale limbii, hiperhidroză. Se pot asocia semne neurologice: nistagmus, hipotonie, areflexie, incoordonare.

Boala este caracteristică în special persoanelor de origine evreiască, fiind autosom recesivă. Baza anatomică este absenţa fibrelor amielinice senzitive şi vegetative (5, 6); la nivel medular s-a observat demielinizarea fasciculelor *gracilis* şi *cuneatus* (121).

Microscopia electronică a surprins aspectul mozaicat al proceselor S şi o creştere a numărului fibrelor subţiri amielinice. Aspectul mozaicat al proceselor S a fost atribuit distribuţiei inegale a mitocondriilor (14). Semnificaţia acestor modificări este obscură.

Pe plan metabolic se constată o diminuare a excreţiei de acid vanilmandelic şi o hipersensibilitate la noradrenalină. Prin studii citochimice (253) la nivelul lanţului simpatic paravertebral au fost remarcate anomalii ale sistemului simpatic.

Un model experimental al sindromului Riley-Day a fost realizat prin tratarea animalelor tinere cu anticorpi contra factorului de creştere a nervului (201).

5.6.4.3. PNP acrodistrofică Thevénard

Afecţiunea, cunoscută şi sub denumirea de acropatie ulceromutilantă, a fost descrisă în asocieri foarte variate, în special cu eredoataxiile, dar şi ca sindrom independent. Este o neuropatie predominant vegetativă, semnalată în contextul diabetului, leprei, neurinomului cozii de cal, herniei de disc lombare, precum şi a variatelor disrafisme (8).

Tabloul clinic este dominat de leziunile trofice, ulcerative, uneori cu oribile pierderi de substanţă.

Biopsiile de nerv pun în evidenţă leziuni demielinizante ale rădăcinilor posterioare, fără caractere diferenţiale între cazurile familiale şi cele sporadice (146).

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. ABBOTS K. H., MITTS M. G. — In: Handbook of Clinical neurology (Vinken P. J., Bruyn G. W., editori), North Holland, Amsterdam, 1970, p. 321—356.
2. ABRAMSKY O., SLAVIN S. — *Neurology (Minneap.)*, 1974, 24, 245—348.
3. ADAMS C. W. M. — Neurohistochemistry, Ed. Elsevier, Amsterdam — London — New York, 1965.
4. AGGERBECK L. P., McMAHON J. P., SCANU A. M. — *Neurology (Minneap.)*, 1974, 24, 1 051—1 065.
5. AGUAYO A. J., NAIR C. P. V., BRAY G. M. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1971, 24, 105—116.
6. AGUAYO A. J., MARTIN J. B., BRAY G. M. — *Acta neuropath. (Berl.)*, 1972, 20, 288—292.
7. ALA JOUANINE T., CASTAIGNE P., CAMBIER J., ESCOUROLLE R. — *Presse méd.*, 1967, 75, 2 745—2 750.
8. ALBERCA R., ALBERT P., ARJONA V., MIRANDA-NIEVERS G. — *J. Neurol. Sci.*, 1973, 20, 85—95.
9. AMICK L. D., LEMMI H. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1963, 9, 273—278.
10. ANDERSON P. J., SONG S. K., SLOTWINER P. — *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1967, 26, 15—24.
11. ANDERSSON R. — *Acta med. scand.* 1970, 188, 85—94.
12. ANDERSSON R., HOFER P. — *Acta med. scand.*, 1974, 196, 115—120.
13. ANDRADE M. C. — *Brain*, 1952, 75, 408—427.
14. APPENZELLER O. — The autonomic nervous system, North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1970.
15. APPENZELLER O., KORNFELD M., MAC GEE J. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1971, 24, 499.
16. ARAKI S., MAWATARI S., INOKUCHI T. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1970, 23, 9—13.
17. ARSTILA A. U., RIEKKINEN P. J., RINNE U. K., PELLINIEMI T. T., NEVALAINEN T. — *Europ. Neurol.*, 1971, 5, 257—269.
18. ASBURY A. K., SIDMAN R. L., WOLF M. K. — *Neurology (Minneap.)*, 1965, 16, 320.
19. ASBURY A. K., ARNASON B. G., ADAMS R. D. — *Medicine*, 1969, 48, 173—215.
20. ASBURY A. K., GALE M. K., COX S. C., BARINGER J. R., BERG B. — *Acta neuropath. (Berl.)*, 1972, 20, 237—247.
21. ASPINALL D. L. — *Brit. med. J.*, 1964, 2, 1 177—1 178.
22. ASTROM K. E., WAKSMAN B. H — *J. Path. Bact.*, 1962, 83, 89—106.
23. AUSTIN J. H. — *Brain*, 1958, 81, 157—192.
24. AVIGAN J., STEINBERG D., GUTMAN A., MIZE C. E., MILNE G. W. — *Biochem, biophys. Res. Commun.*, 1966, 24, 834—844.
25. BALLIN R. H. M., THOMAS P. K. — *J. Neurol. Sci.*, 1968, 8, 1—18.
26. BALLIN R. H. M., THOMAS P. K. — *Acta neuropath. (Berl.)*, 1968, 11, 93—102.
27. BALLIN R. H. M., THOMAS P. K. — *Acta neuropath. (Berl.)*, 1969, 14, 237—249.
28. BANK W. J., PLEASURE D. E., SUZUKI K., NIGRO M., KATZ R. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1972, 26, 456—464.
29. BASSEN F. A., KORNZWEIG A. L. — *Blood*, 1950, 5, 381—387.
30. BEHSE F., BUCHTHAL F., CARLSEN F., KNAPPEIS G. G. — *Brain*, 1972, 95, 777—794.
31. BEHSE F., BUCHTHAL F., CARLSEN F., KNAPPEIS G. G. — *Brain*, 1974, 97, 773—784.

31 a. BEHSE F., BUCHTHAL F. — *Brain*, 1977, 100, 67—85.

32. BECKER P. E., ANTUNES L., RIBEIRO M. do ROSARIO, BARROS F. — *Z. menschl. Vererb.* — u Konstit. Lehre 1964, 37. 329—364.
33. BEHAN P., LAMARCHE J., BEHAN W., FELDMAN R., KIES M. — *Trans. Amer. neurol. Ass.*, 1969, 94, 219—222.
34. BENETATO G., GABRIELESCU E., BOROS L. — *Rev. roum. Physiol.*, 1965, 2, 379—384.
35. BERARD-BADIER M., GAMBARELLI D., PINSARD N., HASSOUN J., TOGA M. — *Acta neuropath. (Berl.)*, 1971, 5, 30—39.
36. BERG B. O., ROSENBERG S. H., ASBURY A. K. — *Pediatrics*, 1972, 49, 894—899.
37. BERGAMINI L., BERGAMASCO B., FRA L., GANDIGLIO G., MOM-

Scanned with OKEN Scanner

321. TOLENTINO P., SPIRITO L., JANNUZZI C. — *Ann. paediat.*, 1964, 203, 178—186.
322. TOMONAGA M., MORI Y. — *J. Clin. Electron. Microscop.*, 1973, 6, 107—113.
323. TORRES J., SMITH W. T., OXNARD C. E. — *J. Path.*, 1971, 105, 125—145.
324. TROJABORG W., FRANTZEN E., ANDERSEN I. — *Brain*, 1969, 92, 71—82.
325. TSAIRIS P., DYCK P. J., MULDER D. W. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1972, 27, 109—117.
326. TSCHUDY D. P., PERLROTH M. G., MARVER H. S., COLLINS A., HUNTER G., RECHEIGL M. — *Proc. nat. Acad. Sci. Wash.*, 1965, 53, 841—847.
327. TSUBAKI T., TOYOKURA Y., TSUKAGOSHI H. — *Jap. J. Soc. int. Med. (Tokyo)*, 1964, 53, 779—784.
328. TSUJIHATA M., ENGE I. A. G., LAMBERT E. H. — *Neurology (Minneap.)*, 1974, 24, 849—856.
329. TSUKAGOSHI H., TOHGI H. — *Clin. Neurol.*, 1972, 12, 372—380.
330. TYLER H. R. — *Amer. J. Med.*, 1968, 44, 734—748.
331. ULE G. — *Acta neuropath. (Berl.)*, 1972, 21, 332—339.
332. VAN BUCHEM F. S. P., POL G., DE GIER J., BOTTCHER C. J. F. — *Amer. J. Med.*, 1966, 40, 794—804.
333. VITAL C., VALLAT J. M., LE BLANC M., MARTIN F., COQUET M. — *J. Neurol. Sci.*, 1973, 18, 381—398.
334. VITAL C., LE BLANC M., VALLAT J. M., COQUET M., VALLAT M., ROQUES J. C. — *Acta neuropath. (Berl.)*, 1974, 30, 63—72.
335. VIZOSO A. D. — *J. Anat. (Lond.)*, 1950, 84, 342—353.
336. WAKSMAN B. H., ADAMS R. D., MANSMANN H. C. — *J. exp. Med.*, 1957, 105, 591—614.
336 a. WALL P. D. — *Progress Brain Res.*, 1964, 12 : 92—118.
337. WALS J. C. citat după 206.
333. WATSON W. E. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1965, 180, 741—753.
339. WEBSTER H., SCHROEDER J. M., ASBURY A. K., ADAMS R. D. — *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1967, 26, 276—299.
340. WEERDT C. J., HEERSPINK W. — *Europ. Neurol.*, 1974, 12, 253—260.
341. WEIKERS N. J., MATTSON R. H. — *Neurology (Minneap.)*, 1969, 19, 1 153—1 158.
342. WEISS P. — În: Cellular Dynamics of the Neuron (S. Barondes, editor), Symposia of International Society for Cell Biology, Academic Press Inc., New-York, London, 1969, p. 3—34.
343. WELLER R. D. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1967, 30, 111—125.
344. WELLER R. O., DAS GUPTA T. K. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1968, 31, 34—42.
345. WELLER R. O., BRUCKNER F. E., CHAMBERLAIN M. A. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1970, 33, 592—604.
346. WELLER R. O., HERZOG I. — *Brain*, 1970, 93, 347—356.
347. WISNIEWSKI H., TERRY R. D., WHITAKER J. N., COOK S. D., DOWLING P. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1969, 21, 269—276.
348. WISNIEWSKI H., TERRY R. D. — În: Alzheimers disease and related Conditions, Ciba Foundation Symposium, Ed. Churchill, London, 1970, p. 223—248.
349. WILLIAMS P. L., HALL S. M. — *J. Anat. (Lond.)*, 1971, 108, 397—408.
350. WOLFE L. S., MOSSARD J. M., JOSSOT G. — *Presse med.*, 1970, 78, 2 051—2 056.
351. WOLMAN M. — În: Progress in neuropathology (H. M. Zimmermann, editor), Ed. Grune & Stratton New-York-London, 1971, p. 62—75.
352. WULFHEKEL U., DÜLLMANN J. — *Wirchovs. Arch. Abt. A Path. Anat.*, 1972, 357, 163—178.
353. YOSHIDA M., KAMO N., KOBATAKE Y. — *J. Membrane Biol.*, 1972, 8, 389—402.

Scanned with OKEN Scanner

6

PATOLOGIA PLĂCII NEUROMUSCULARE

Placa neuromusculară (PNM) este o structură specializată, adaptată funcției de transfer a informației neurale spre structurile contractile.

6.1. Morfofiziologia normală a PNM

6.1.1. Structura morfologică a PNM

În imediata vecinătate a fibrei musculare, fibrele motorii mielinice se ramifică într-un mănunchi de terminații amielinice. În segmentul cu totul distal, limitat de membrana axolemică ușor crenelată, care prezintă pete de densitate electronică crescută (188, 215), se aglomerează mitocondrii, elemente ale reticulului endoplasmatic neted, microtubi, neurofilamente și structuri veziculare limitate de o membrană fină, denumite vezicule sinaptice. Aceste elemente se dispun într-o anumită topografie: microtubii și neurofilamentele ocupă centrul ariei sinaptice neurale, mitocondriile circumscriu aria centrală, iar veziculele se dispun periferic imediat subaxolemic.

Versantul muscular al PNM are o structură mult mai complexă. La interfața axolemo-sarcolemică se dezvoltă aparatul subneural Couteaux, constituit din lamele perpendiculare pe suprafața sarcolemei. Acest aparat dispune de o intensă activitate ACHE (57, 150).

Aparatul subneural este format din lamele fine de sarcoplasmă interdigitate cu fantele sinaptice secundare (FSS). Structura foarte complicată a aparatului infraneural poate fi sistematizată în trei zone (96): în imediata vecinătate a terminațiilor neurale, pliseurile subneurale au o orientare perpendiculară pe traiectul fantei sinaptice primare; în profunzime se conturează o dispoziție reticulară, care, la aproximativ 3 000 Å de la nivelul fantei sinaptice primare (FSP), constituie un complex anastomotic intricat cu cel al FSS; în zona cea mai profundă, pliseurile devin paralele, implantate în sarcoplasma joncțională („sole-plate").

Densitatea electronică și grosimea sistemului membranos subneu-

Scanned with OKEN Scanner

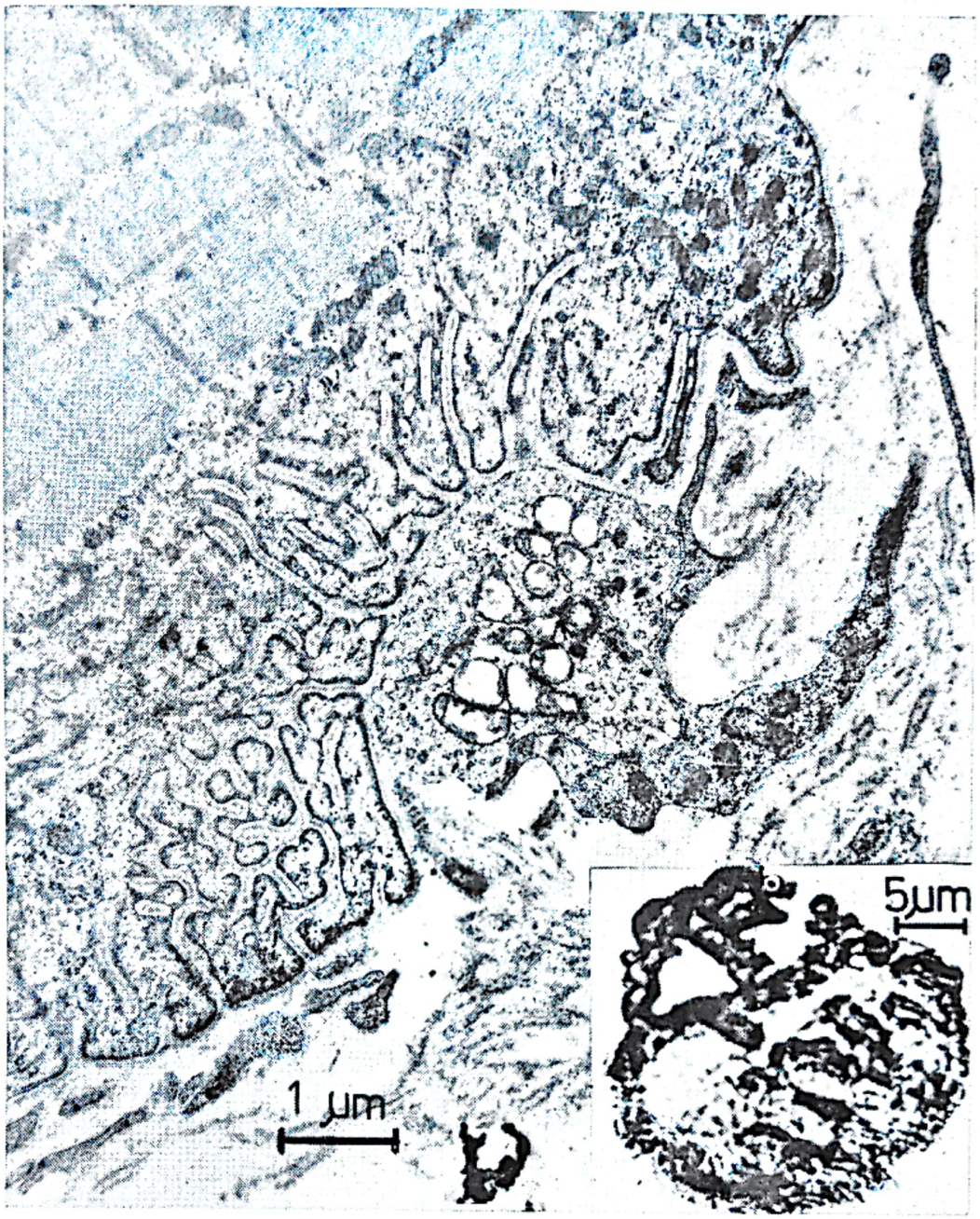


Fig. 6.1. — Structura PNM normale; inset: activitatea ACHE la nivelul PNM (tehnica Koelle-Friedenwald).

ral sînt diferite în cele trei zone. În zona proximală, membrana plasmatică este groasă, datorită unei densificări osmiofile, cu o periodicitate regulată de 200 Å; această structurare regulată reprezintă unul dintre primii martori ai inervației în cursul miogenezei (133).

În porțiunea profundă, în ochiurile rețelei anastomotice FSS, pliseurile sarcoplasmatice sînt în contact cu structuri veziculare de 500—800 Å, unele aparent deschise în rețeaua anastomotică (244). Aceste „vezicule subsinaptice" sînt probabil în legătură cu RS (49, 50, 244).

Scanned with OKEN Scanner

Sarcoplasma joncțională conține numeroși nuclei rotunzi și voluminoși, între care se observă filamente de 50 Å și microtubi de 200 Å (96). O rețea densă tubulo-reticulară asigură probabil comunicarea FSS cu veziculele sinaptice și RS.

Procese schwanniene fine acoperă arborizația terminală și închid ca un opercul zona sinaptică. În condiții normale ele nu pătrund niciodată în fanta sinaptică (86, 96). Constant, în imediata vecinătate a filetului terminal, se găsește un nucleu teloglial (nucleul de arborizație Ranvier).

Axoplasma este separată de citoplasma celulei S printr-o dublă membrană, la nivelul căreia se pot observa cîțiva desmozomi. Întregul ansamblu este delimitat spre spațiul conjunctiv de teaca Henle, prelungire lamelară a tecii perineurale.

Spațiul care separă versantul neural de cel muscular se numește fanta sinaptică primară (FSP) are o profunzime de 700 Å și este delimitată de o structură tristratificată, prezentînd densități electronice variate. O membrană bazală se insinuează în structura trilamelară, în continuitate cu bazala care învelește sarcolema și procesele schwanniene.

FSS au aceeași structură, dar în segmentul terminal sînt ușor dilatate, membrana bazală fiind întreruptă. Această organizare morfologică este comună PNM la toate vertebratele. În mușchiul uman există o serie de variante ale prototipului descris, în raport cu tipul de fibră musculară inervată (96, 206); aceste diferențe se referă la densitatea, profunzimea și gradul de anastomoză a structurilor din zona postjoncțională.

Fibrele de tip I sînt aproape constant dotate cu plăci motorii „în placă", în timp ce fibrele de tip II, cu plăci mai complexe denumite de Coërs și Woolf (1959) „en grappe".

6.1.2. Fiziologia transmisiei sinaptice

Mecanismul transmisiei sinaptice implică o succesiune de fenomene cu o etapizare bine precizată, a căror condiționare metabolică este intuită și ai căror factori perturbatori sînt parțial identificați.

Mediația chimică este un proces fundamental diferit de cel al genezei și propagării impulsului depolarizant. Cîteva etape decisive au fost succesiv precizate în ultimele două decenii:

— Demonstrarea inexcitabilității electrice a membranei postsinaptice și excluderea interconectării anatomice a celor două membrane sinaptice (60).

— Descoperirea latenței sinaptice (74).

— Descoperirea acțiunii TTX care nu interferează funcția sinaptică.

Momentele esențiale ale transmisiei sinaptice pot fi rezumate astfel:

— eliberarea ACH sub acțiunea impulsului depolarizant;

— depolarizarea de către ACH a plăcii motorii;

— inițierea potențialului propagat.

6.1.2.1. Sinteza acetilcolinei

Sinteza acetilcolinei are loc sub controlul enzimatic al colinacetilazei, din colină și acetil-CoA (77); reacția este endergonică, suportul energetic fiind furnizat de

activitatea fosforilazică oxidativă mitocondrială.

Colinacetilaza este probabil o enzimă citoplasmatică, iar sinteza ACH are loc în citoplasmă (68).

Capacitatea de sinteză nu depăşeşte 4 mμg/min. în repaus şi 28 mμg/min. în condiţii de activare maximă, ritmul de eliberare corespunzător celor două stări funcţionale cifrîndu-se la 0,4 şi respectiv, 28 mμg/min.

Printr-un mecanism *feed back*, nivelurile sînt reglate cu o toleranţă de ±5 mμg.

Pool-ul mediatorului atinge 220 mμg, ceea ce realizează un nivel staţionar de 40 mμg (143). *Pool*-ul este subdivizat într-un stoc de urgenţă, parţial epuizat de frecvenţele medii de stimulare şi un stoc intangibil, care nu depinde decît de sinteza mediatorului, al cărui ritm îl exprimă (20).

Există indicaţii asupra celui de al treilea *pool*, care poate fi convertit în unităţi cuantice cu o rată constantă (82). Studiile ^{14}C-ACH şi cu ^{3}H-hemicolină arată că mediatorul nou sintetizat este preferabil cuantificat. Deoarece hemicolina poate influenţa dimensiunea cuantei de mediator, se pare că acesta nu este cuantificat în stocul intangibil (82).

O cuantă egală cu 5×10^4 molecule ACH, corespunde unei sfere cu diametrul de 500 Å, avînd pereţii de circa 50 Å şi coincide de asemenea cu faptul că aplicarea iontoforetică de 10^5 molecule ACH determină apariţia MEPP (201).

Bilanţul proceselor sinaptice, în condiţii de regim funcţional maxim, apare echilibrat la limită, fără toleranţe excesive, ceea ce face ca funcţia sinaptică să fie relativ sensibilă la interferenţă.

Deşi *pool*-ul total este suficient pentru 100 de impulsuri (82), *pool*-ul de urgenţă satisface doar pentru cîteva impulsuri (184).

ACH exogenă poate fi incorporată în veziculele sinaptice, însă acest fenomen inhibă transmisia, sugerînd că mediatorul disponibil pentru eliberare este conţinut în veziculele sinaptice (234). Este de asemenea posibil ca între *pool*-ul intravezicular şi cel axoplasmatic să existe un echilibru (282), deoarece injecţia intracelulară de ACH are acelaşi efect de inhibiţie a transmisiei.

6.1.2.2. Eliberarea mediatorului

Eliberarea mediatorului în spaţiul sinaptic este un proces cuantificat (92, 93). În repaus, MEPP apar spontan şi aleator, exteriorizînd eliberarea de cuante de mediator şi constituind zgomotul de fond cu o valoare foarte caracteristică unei anumite sinapse.

Impulsul depolarizant amplifică enorm, cu un factor de 10^4, emisia de cuante (279), condiţie care permite sumarea MEPP şi apariţia EPP, care depăşind nivelul critic al pragului de detonare al membranei postsinaptice, generează PA propagat şi în ultimă instanţă determină o amplă inversare electrotonică (—90 mV — +20 mV) (92). Amplitudinea critică EPP 45 mV generează potenţial propagat (284), pentru un conţinut cuantic EPP de 300 (52).

Numărul de vezicule creşte după stimulare prelungită la frecvenţe joase (151) şi diminuă după stimulare la frecvenţe înalte.

Numărul de cuante într-o secvenţă de potenţiale de placă respectă distribuţia Poisson. Dependenţa apariţiei EPP de frecvenţa de stimulare şi de parametrii stimulului

Scanned with OKEN Scanner

certifică originea presinaptică a procesului de cuantificare.

Considerînd:

A = stocul de urgență conținut în volumul constant, V al veziculelor presinaptice;

C_i = concentrația de cuante în momentul impulsului;

p = probabilitatea de eliberare a unei cuante în momentul impulsului;

m = conținutul de cuante al MEPP, atunci:

$$m = pC_iV \quad (1)$$

Imediat după impuls:

$$A = \frac{C_iV - m}{V} \quad (2)$$

Cu condiția ca A să revină la nivelul C_i, stocul mediu între două impulsuri este aproximat ca:

$$A = \frac{2C_iV - m}{2V} \quad (3)$$

Dacă concentrația în stocul intangibil C_B este cuantificată proporțional cu diferența $C_B - C_i$, pentru a fi mobilizat în A la un p constant în raport cu frecvența f, atunci:

$$f_m = K\left(C_B - \frac{2C_iV - m}{2V}\right) \quad (4)$$

K = constantă de proporționalitate.

Combinînd relațiile (1) și (4) rezultă:

$$m^{-1} = K^{-1} \cdot C_B^{-1} f + V^{-1} C_B^{-1} (p^{-1} - 1/2) \quad (5)$$

care indică relația inversă între m și f cu un unghi de pantă independent de p, intersectînd f independent de K (82).

Cuantele de mediator traversează spațiul sinaptic, orientîndu-se spre centrul activ al receptorului postsinaptic, a cărui sensibilitate este remarcabilă (10^{-6} M), perfect satisfăcută de debitul cuantic 5×10^{-6}/impuls/placă (161). Se consideră că frecvența EPP este controlată presinaptic, dar amplitudinea este impusă de proprietățile receptorului colinergic (163).

Membrana postsinaptică nu este electric excitabilă.

Dacă dependența de Ca^{++} a emisiei spontane este relativă, cea a formării EPP este critică (83).

Se presupune că ionul Ca este esențial în activitatea receptorului presinaptic, care interacționează cu receptorul complementar din membrana veziculară și eliberează ACH în fantă (159). Eliberarea mediatorului reclamă prezența indispensabilă a 10^{-4} M Ca^{++} (144).

Rata eliberării mediatorului este controlată de valoarea pCa (144), intracelular, a cărui diminuare în momentul impulsului acționează ca un *trigger* asupra eliberării mediatorului. Relația între Ca^{++} și secreția de mediator nu este liniară, ci depinde de $(Ca^{++})_i^4$. S-a sugerat (72) că relația exponențială indică și o relație stoichiometrică constantă între Ca^{++} și p. Există totuși indicații asupra unei heterogenități de populații cuantice (sau de sisteme de eliberare?) depinzînd variabil de valori între $(Ca)_i^0$ și $(Ca)_i^4$ (142, 202).

Relația între log f și log $(Ca)_i$ este sigmoidă, rezultînd o creștere progresivă a $\frac{\Delta \log f}{\Delta \log Ca}$ proporțională cu gradul de polarizare. Aceste date sînt compatibile cu un model de barieră energetică limitantă a eliberării cuantice de ACH, care apare gradabilă în continuu, în funcție de numărul de particule ale unui ipotetic Ca — complex (CaX), poziționat strategic, astfel încît eliberarea de cuante este în relație exponențială cu cantitatea CaX în interiorul terminației neurale (44, 45).

În momentul depolarizării presinaptice, se produce un masiv influx de Ca^{++} controlat de asemenea de un complex Ca^{++} 2 y exis-

Scanned with OKEN Scanner

tent pe sau în axolemă; o depolarizare între 9 şi 13 mV determină o creştere de e ori a influxului Ca. Observaţia asupra creşterii eliberării ACH Ca^{++}-independente şi a reducerii celei Ca^{++}-dependente, în condiţii de depolarizare intensă şi prelungită, sugerează o alterare a partenerului X din complexul CaX într-o formă X capabilă să activeze în manieră gradată procesul de eliberare, chiar în absenţa $(Ca^{++})_e$. Acest fenomen ar putea constitui primul moment al autoinactivării cuplului depolarizare-emisie de mediator (236).

Potenţarea posttetanică este probabil consecinţa activităţii reziduale prin Ca^{++} acumulat în timpul tetanizării (296).

ACH posedă trei forme enzimatice: 4S, 10S, 16S, separabile prin ultracentrifugare. Forma 16S este cantonată strict la nivelul PNM şi inhibabilă prin substrat (126).

Reconstituirea receptorului colinergic purificat a fost posibilă, sub forma unui sistem vezicular cu centrii activi orientaţi la exterior; sistemul reconstituit este excitat de ACH, capabil de transfer ionic, ambele efecte fiind blocate specific de α-bungarotoxină (200 a).

6.1.2.3. Inactivarea mediatorului

Inactivarea mediatorului este un proces enzimatic (168) susţinut de activitatea esterazei specifice (ACHE). Mecanismul de acţiune ale ACHE este bifazic: iniţial are loc o acetilare a enzimei de către substrat la nivelul centrului activ a cărui constituţie peptidică a fost precizată în secvenţa fenilalanină—glicocol—acid glutamic—serină—alanină; succesiv are loc hidroliza, produşii de hidroliză fiind imediat reutilizaţi în resinteza ACH (6, 132, 295).

Viteza de reacţie atinge $4 \times 10^{-7} \cdot sec^{-1}$ (207), timp suficient de scurt pentru a se încadra în cele 100 μs necesare schimbărilor de impedanţă locală (77), ceea ce evident nu contribuie la întîrzierea sinaptică, care se cifrează la circa 0,2 msec. (138). Timpul de interacţiune a ACH cu receptorul şi schimbarea de conductanţă necesită mai puţin de 100 μsec. (213). Întîrzierea sinaptică e un atribut al procesului de eliberare (143).

6.1.2.4. Efectul molecular al mediatorului la nivelul receptorului

PNM este un traductor chemoelectric ultrasensibil.

Mesajul chimic sub forma cuantelor de ACH este tradus în PA muscular. Interacţiunea dintre ACH şi receptorul specific modifică permeabilitatea pentru Na^+ şi K^+ într-o arie circumscrisă, cauzînd dezvoltarea unui potenţial localizat MEPP. Exceptînd amplitudinea sa mult mai mică (0,5—1,5 mV), MEPP are proprietăţi identice cu EPP în ceea ce priveşte caracteristicile electrice, condiţionarea ionică şi farmacologică (158).

Numărătorile *in situ*, prin metode autohistoradiografice, cu ^3H-α-bungarotoxină (9) sau diizopropilfluorofosfat marcat (8), au dus la următoarele concluzii:

— În numeroase tipuri de PNM, numărul de molecule de receptori colinergici este egal cu numărul de centrii cu activitate colinesterazică, fără ca să existe totuşi o identitate între aceste două tipuri de centrii activi.

— Ambele tipuri de centrii activi se găsesc pe membrana postsinaptică cu o densitate de aproximativ 12 000 μm^{-2}.

Scanned with OKEN Scanner

— Eliberarea nu depăşeşte 6×10^6 molecule ACH/impuls la 37° (236), ceea ce echivalează cu 10 centri activi de receptor colinergic/moleculă ACH/impuls, adică o limită de securitate precară pentru plăcile motorii din musculatura striată, cu excepţia diafragmului (292).

— Densitatea aproximativă este de o subunitate activă de receptor colinergic/5 000 Å.

Aceste date sugerează pentru membrana postsinaptică o structură mozaicată constituită din centrii enzimatici activi şi din centrii receptori.

6.1.2.5. Natura proteinei receptoare

Proteina receptoare a fost separată în stare de înaltă puritate (186) sub forma unei fracţiuni hidrofobe, cu afinitate specifică atît pentru ^{14}C—ACH, cît şi pentru ^{14}C hexametoniu, ^{14}C-d-tubocurarină, ^{3}H-α-bungarotoxină. Deşi concentraţia maximă corespunde PNM, proteina receptoare a fost depistată şi în afara acestei zone (17). Aproximativ 10^7 molecule de receptor se găsesc într-o placă motorie.

Proteina receptoare izolată are GM=42 000 daltoni. Receptorul ar poseda punţi S—S precum şi un centru anionic, distanţaţi de aproximativ 12 Å în condiţii de repaus, distanţă care în reacţie cu ACH se reduce la 9 Å. Hexametoniul (C_6) este o moleculă prea lungă şi se combină doar cu centrul anionic, fiind un blocant competitiv; decametoniul deşi are o moleculă mai lungă, se poate combina cu ambele centre active, probabil prin plierea catenei.

Complexul macromolecular pe care îl constituie mozaicul postsinaptic, în momentul contactului cu mediatorul, suferă modificări conformaţionale, care determină activarea sau inactivarea unor ionofori specifici.

Eliberarea mediatorului este un proces de neurosecreţie, controlat electric (240) printr-un mecanism care include Ca^{++} şi poate AMP ciclic (242, 281, 296). În acest sistem, semnalul de intrare — potenţialul presinaptic — reprezintă expresia codificată a relaţiei potenţiale existente între parametrii semnalului depolarizant şi cuantificarea lui chimică; la ieşire, decodificarea se realizează de o manieră logaritmică.

Între limita inferioară, omologă emisiei aleatorii şi valoarea de saturaţie (stimulare supramaximală) se testează eficienţa informaţională a procesului sinaptic (215), aşa cum este exprimată de relaţia Cannon.

$$C=\log 2\left(1+\frac{N}{S}\right)\ \text{bits.}\ s^{-1} \qquad (6)$$

unde S=valoarea de saturaţie;
N=zgomotul de fond.

Tabelul XVI

Parametrii farmacodinamici ai receptorului colinergic

Pragul de sensibilitate la ACH (iontoforetic)	3,3—$6\cdot10^3$ molecule
Eliberare ACH (stimul unic)	$3{,}3\cdot10^5$ molecule
Blocarea EPP (determinată cu ^{14}C-curara)	$2{,}8\cdot10^6$ molecule
(determinată cu ^{14}C-decametoniu)	$8{,}2\cdot10^6$ molecule
Suprafaţa ocupată de centrii sensibili la curara	2%
Constante de disociere curara/ribonucleotid	$3\cdot10^{-5}$ *in vitro*
ACH/ribonucleotid	$4\cdot10^{-7}$ ACHE inhibată

6.2. Farmacologia PNM

Substanţele care acţionează asupra funcţiei de transmisie sinaptică la nivelul PNM sînt clasificate în două grupe: inhibitoare şi facilitatoare.

6.2.1. Mecanismul de acţiune

Punctele de atac ale substanţelor active farmacologic sînt în esenţă plasate pre- şi postsinaptic.

Inhibitorii transmisiei musculare.

La nivel presinaptic:

— inhibiţia sintezei ACH (hemicolina);

— inhibiţia propagării impulsului de-a lungul arborizaţiei terminale (TTX, anestezicele).

La nivel postsinaptic:

— inhibiţia eliberării ACH (Mg^{++}, toxina botulinică şi bungarotoxina);

Tabelul XVII

Clasificarea compuşilor farmacologici activi asupra transmisiei neuromusculare

Inhibitori	Facilitatori
Hemicolina Mg^{++} Veninuri de origine animală (α, β şi γ-bungarotoxina, batracotoxina, saxitoxina TTX) Toxina botulinică Curara şi succedaneele Anestezicele Difenilhidantoina, chinina Antibioticele aminoglicozidice	Ca^{+2} K^{+} Guanidina Alcaloizii din veratrum Anticolinesterazicele

— stabilizarea membranei postsinaptice (anestezicele, TTX, difenilhidantoina, chinina);

— blocarea receptorilor colinergici (curarizantele, α-bungarotoxina).

Facilitatorii transmisiei musculare.

Presinaptic: facilitarea eliberării ACH (Ca^{++}, alcaloizii de veratrum, guanidina).

Postsinaptic: inhibiţia ACHE (anticolinesterazice).

Mecanismul intim de acţiune este complex şi adesea punctele de atac sînt multiple. Ionul de Ca favorizează eliberarea ACH, exercitînd simultan o acţiune stabilizantă la nivelul sarcolemei (161, 260); Mg^{++} antagonizează acţiunile Ca^{++} (29, 175). Ionul potasic are o acţiune depolarizantă (291). Un rol important revine Na^{+} ale cărui efecte asupra curentului de membrană sînt anulate de TTX (157, 217). Există unele specii *(taenia coli)* la care PA este evident Ca^{++} dependent; la aceste specii TTX este ineficient (176).

6.2.2. Principalii reprezentanţi ai substanţelor cu acţiune asupra transmisiei neuromusculare

Anestezicele. Un prim mecanism posibil de acţiune al anestezicelor este cel al blocului conductanţelor pentru Na^{+} şi K^{+}. Anestezicele locale detaşează Ca^{++} de la nivelul legăturilor lui cu fosfolipidele, fixîndu-se solid pe grupările active eliberate. Rezultatul este diminuarea

Scanned with OKEN Scanner

permeabilității pentru Na^+ și K^+ pînă la blocarea propagării impulsului (176). Probabil că și alte efecte ale anesteziclor locali depind de această competiție cu Ca^{++}, atît la nivelul sarcolemei, cît și la cel al membranelor sarcotubulare (22, 94).

tențiale și amplifică impedanța membranei (198).

Difenilhidantoina este hidroxilată în microzomii hepatici, unde se constată existența unor interrelații farmacologice complexe cu barbituricele, anticoagulantele de tip anti-

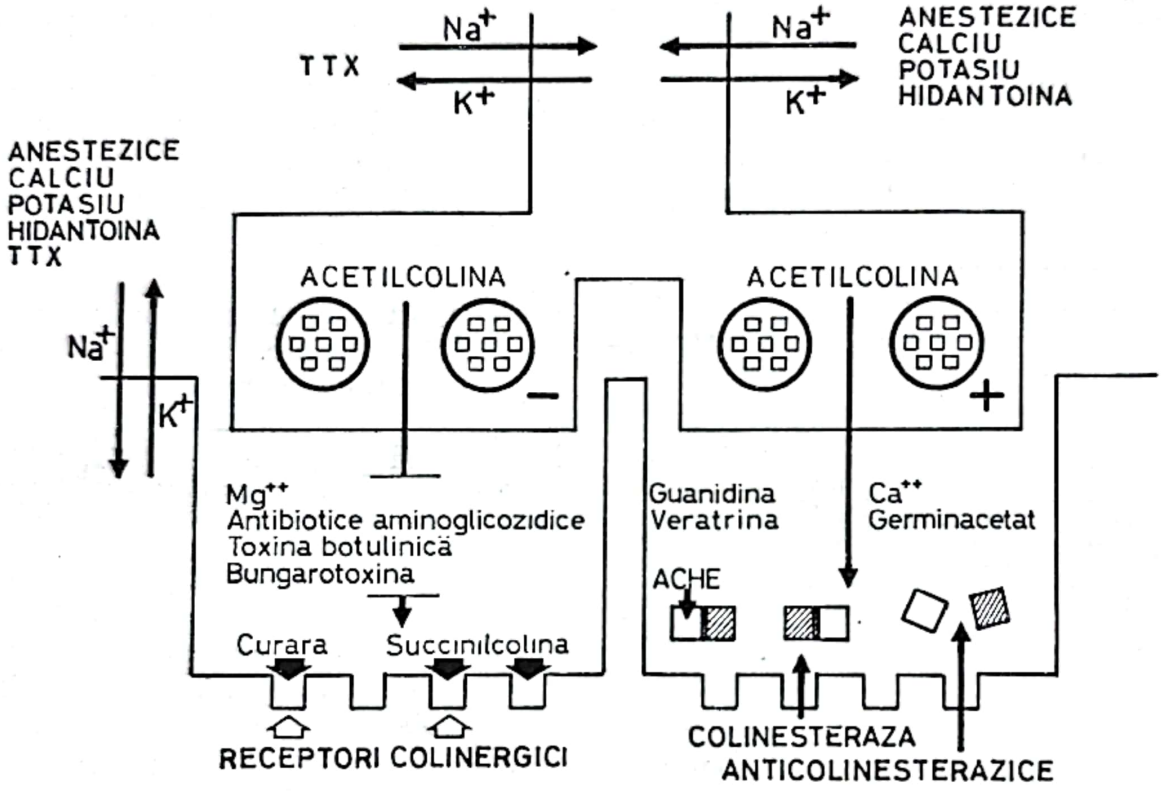


Fig. 6.2. — Schema funcțională a PNM în context farmacodinamic.

Același mecanism explică probabil acțiunea miorelaxantă și anestezică, ca și efectul curarizant local al papaverinei (185).

Chinina. Chinina posedă proprietăți de tip curarizant (119).

Difenilhidantoina. Mecanismul de acțiune pare a fi acela de stimulare a ATP-azei Na^+, K^+-dependente (99, 298). În mușchiul neted, substanța blochează emisia de MEPP (97), în timp ce izomerul dextrogir al chininei sincronizează aceste po-

vitamina K, cloramfenicol. Substanța are o capacitate de inducție enzimatică, care explică unele aspecte de patologie iatrogenă (anemia megaloblastică prin deficit de folați (62, 187).

Există o relație evidentă nu numai între concentrația sanguină și efectele terapeutice, dar și între aceasta și efectele toxice (177).

Curarizantele. Ca și ACH, curarizantele sînt compuși de amoniu cuaternar. Mecanismul lor de ac-

ţiune mizează pe blocajul receptorilor colinergici (75, 160, 227). Prezenţa mai multor grupări de amoniu cuaternar comportă o creştere a activităţii blocante şi o diminuare a ceptor creşte paralel cu numărul de grupări de amoniu cuaternar, în detrimentul mediatorului fiziologic care nu posedă decît o grupare unică (146).

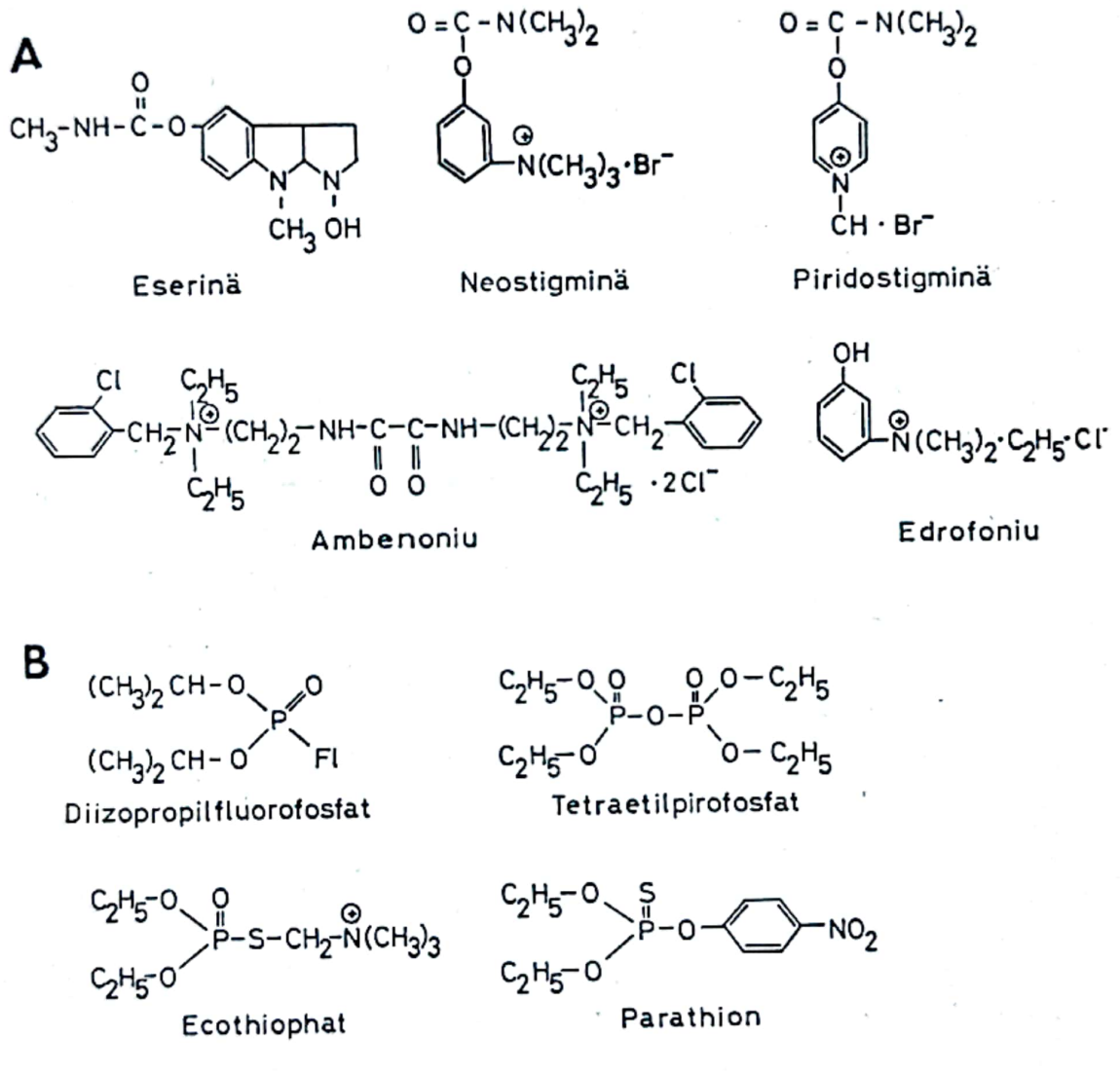


Fig. 6.3. — Formulele structurale ale anticolinesterazicelor:
A=cu acţiune reversibilă; B=cu acţiune ireversibilă.

efectelor muscarinice şi nicotinice. Distanţa optimă între două grupări cationice care asigură o activitate curarizantă maximă este de 14 Å. Afinitatea curarizantului faţă de re-

În funcţie de dimensiunile moleculare există două grupe de curarizante: pahicurare (d-tubocurarina, gallamina) şi leptocurare (succinilcolina, decametoniul) (27, 28).

Scanned with OKEN Scanner

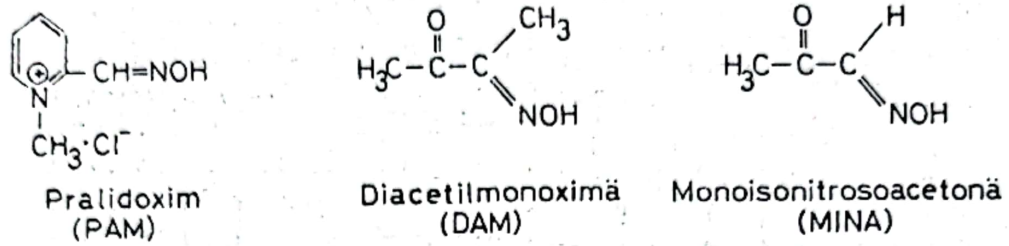


Fig. 6.4. A. — Reactivatori ai ACHE.

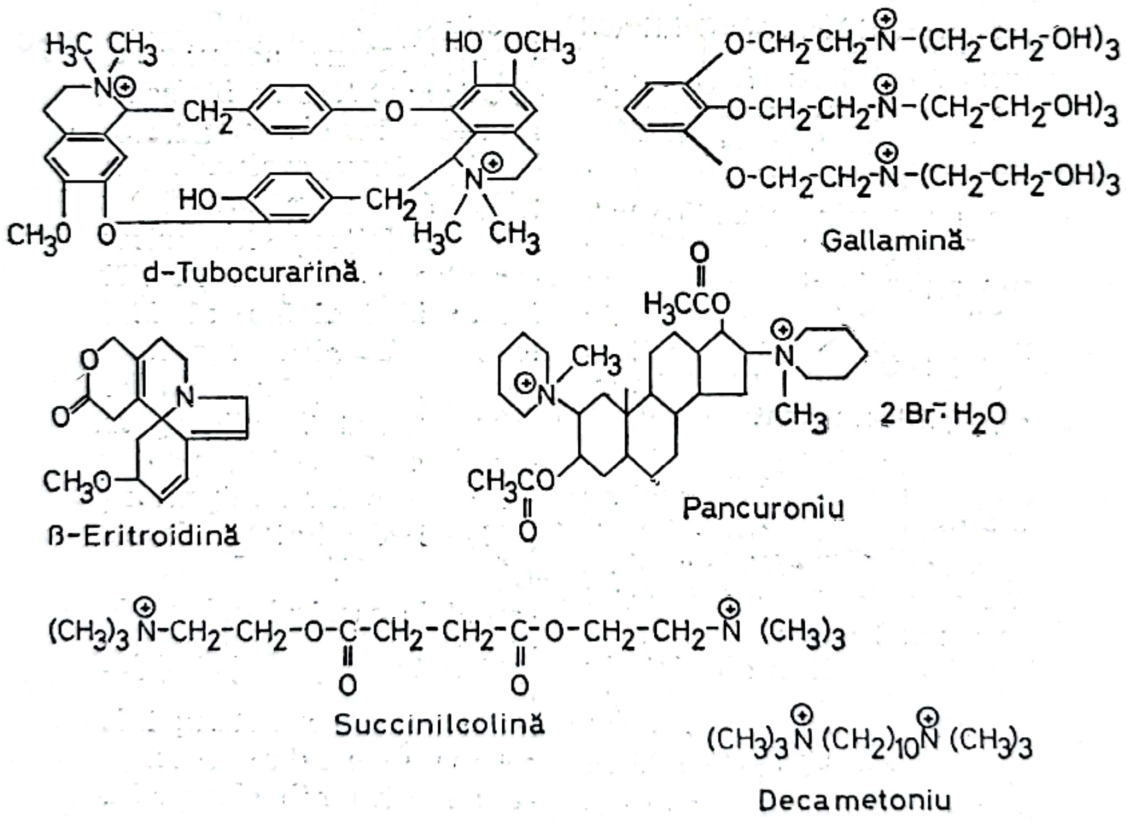


Fig. 6.4. B. — Curarizante.

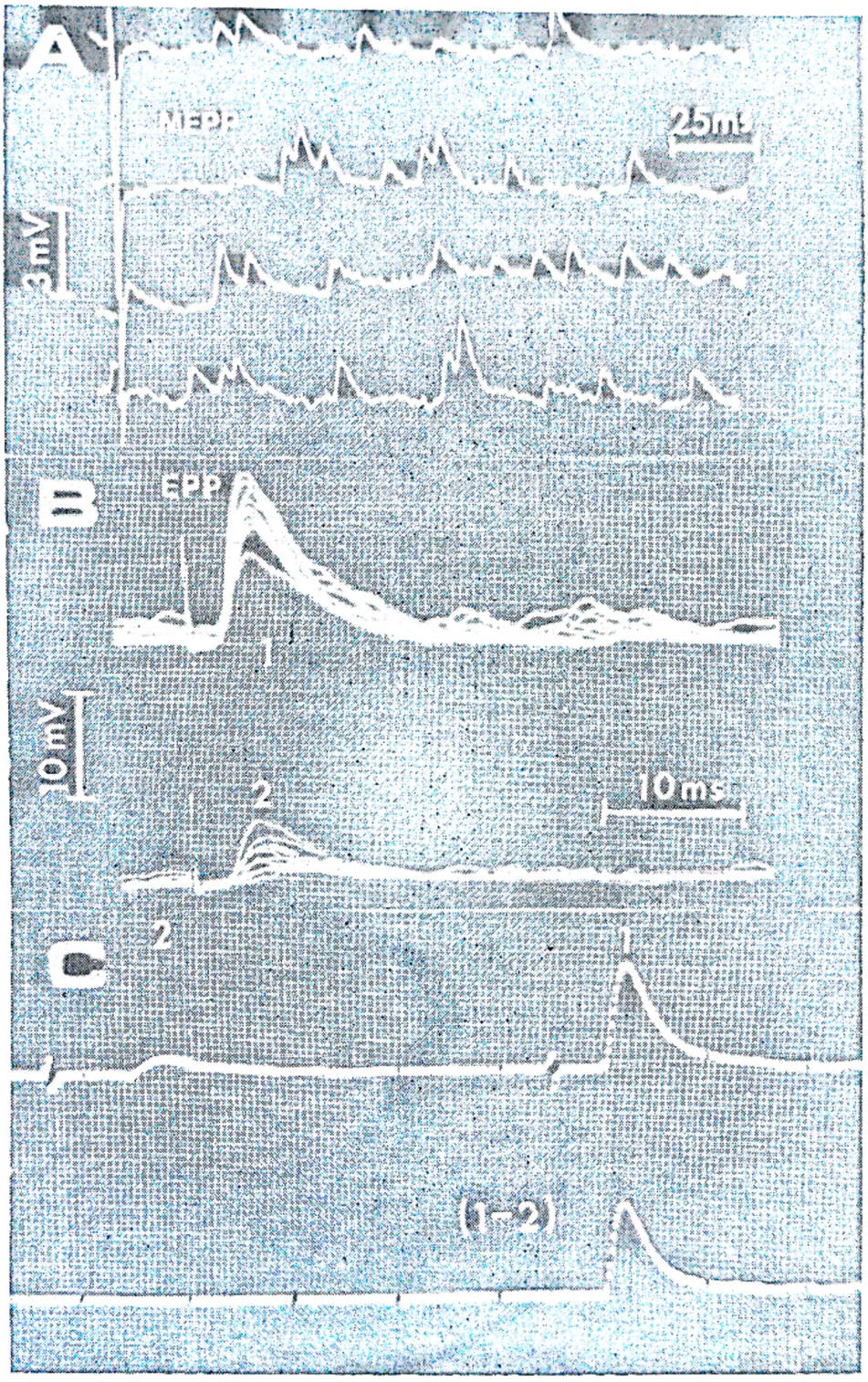


Fig. 6.5. — Funcţia sinaptică:
A) MEPP cu apariţie spontană şi aleatorie; B) EPP în condiţii de activitate normală a pompei de Ca^{++} mitocondriale (1) şi după blocarea sa cu Prenilamină (2); C) Aceleaşi aspecte ca în B după computerizare.

Scanned with OKEN Scanner

Pahicurarele se fixează de receptori realizînd un bloc competitiv faţă de ACH, prevenind depolarizarea indusă de aceasta (bloc de non-depolarizare). Acest bloc este antagonizat de anticolinesterazice, K^+ şi leptocurare şi potenţat de unele anestezice generale (eter etilic, halotan), de antibioticele aminoglicozidice şi de activarea musculară repetitivă la frecvenţe înalte.

Curarizantele cu molecula mai mică se fixează de receptori, pe care îi depolarizează realizînd un bloc de depolarizare. Acest bloc nu este reversibilizat de anticolinesterazice.

Datele farmacocinetice asupra curarizantelor indică impenetrabilitatea acestor compuşi prin bariera hematoencefalică cu excepţia β-eritroidinei, alcaloid cu azot terţiar. Eliminarea se face pe cale urinară, fără modificări moleculare pentru decametoniu (225) şi gallamină (51); d-tubocurarina este parţial metabolizată (155). Succinilcolina este rapid scindată în succinat şi colină (293) în prezenţa unei colinesteraze nespecifice. Se cunoaşte un defect determinat genetic al acestei colinesteraze nespecifice, care determină o prelungire netă a timpului de acţiune al succinilcolinei (110, 156).

Blocul de depolarizare al leptocurarelor se transformă progresiv într-un bloc de non-depolarizare, similar celui produs de pahicurare. Acest comportament bifazic nu apare în miastenie, unde din primul moment se instituie un bloc de non-depolarizare.

Decametoniul şi mai ales succinilcolina provoacă mari pierderi de K^+ (192, 304) care pot fi prevenite de administrarea prealabilă a gallaminei (19).

Guanidina este activă în terapia intoxicaţiei botulinice şi a sindromului miasteniform paraneoplazic. Numeroasele fenomene secundare impun o supraveghere permanentă a bolnavului (47, 271).

Alcaloizii din veratrum. Deşi efectele veratrinice asupra muşchiului scheletic sînt cunoscute de multă vreme (173), mecanismul de acţiune a acestor compuşi rămîne obscur (270). Un reprezentant al acestei clase, germin-acetatul, a fost încercat în terapia miasteniei cu rezultate satisfăcătoare (100, 101).

Anticolinesterazicele acţionează blocînd reversibil sau ireversibil activitatea ACHE (76, 136). Iniţial se formează un complex între enzimă şi substrat, azotul cuaternar fixîndu-se pe centrul anionic al enzimei; grupul carbonil reacţionează cu centrul cationic, esterazic, al enzimei. Anticolinesterazicele cu acţiune reversibilă antagonizează formarea acestor complecşi, printr-un mecanism competitiv pentru enzime. Anticolinesterazicele cu acţiune ireversibilă blochează enzima prin fosforilarea centrului esterazic.

Din punct de vedere farmacocinetic este important de reţinut că fizostigmina este unicul compus cu acţiune reversibilă care difuzează intracelular şi penetrează bariera hematoencefalică; aceasta explică efectele de antidot în intoxicaţia cu atropină.

Inhibitorii ireversibili ai ACHE, cu excepţia echothiophate-ului sînt foarte liposolubili şi deci foarte penetrabili.

Prostigmina şi edrofoniul posedă, pe lîngă acţiunea lor inhibitorie asupra ACHE, şi o acţiune directă asupra receptorilor colinergici

Scanned with OKEN Scanner

(247). Prostigmina favorizează eliberarea ACHE, edrofoniul avînd aceleași acțiuni, dar rapid epuizabile (222); la polul opus se plasează ambenonium, cu o acțiune intensă și prelungită.

Efectele toxice muscarinice ale anticolinesterazicelor reversibile sînt contracarate de atropină, care nu este activă în combaterea fenomenelor secundare nicotinice. Blocanții ireversibili ai ACH sînt într-o anumită măsură antagonizați de oxime: acestea reactivează enzima combinîndu-se cu inhibitorii. Oximele sînt capabile să reacționeze direct cu enzima protejînd-o de inhibiție (11, 59, 122).

6.3. Patologia clinică a plăcii neuromusculare

Indiferent de tipul de bloc sinaptic, aspectul clinic este destul de monoton, simptomul dominant fiind oboseala nemotivată. Omogenitatea clinică corespunde însă unei pluralități fiziopatologice, care impune o viziune taxinomică nouă (239), și implicit, următoarele precizări terminologice:

— Miastenia-boală, grupează cazurile caracterizate clinic printr-un grad nemotivat de oboseală, corectabil cu anticolinesterazice, iar EMG printr-o reacție miastenică clară, cazuri cărora nu li se poate preciza factorul cauzal.

— Miastenia-simptom definește cazurile simptomatic similare, cărora însă li se poate individualiza factorul cauzal (imunitar, discrinic).

— Sindromul miasteniform, fără a diferi clinic de precedentele, constituie o individualitate EMG și farmacologică, fiind aproape fără excepție un epifenomen în ansamblul bolii canceroase.

Paralel cu progresul tehnicilor de investigație se observă o translație permanentă a cazurilor din prima spre a doua sau a treia categorie, proces comparabil cu cel înregistrat în cadrul bolii convulsivante unde epilepsia „genuină", „idiopatică", „criptogenetică" apare tot mai frecvent ca o epilepsie simptomatică.

6.3.1. Testele EMG de obiectivare a fenomenului miastenic

EMG de detecție nu furnizează relații relevante, cu excepția sindromului miopatic-miastenic, sau sintropiilor miasteniei cu alte afecțiuni, care pot modifica traseul EMG. S-au raportat totuși reduceri ale duratei proprii a PUM, fenomen care dispare după timectomie (220). Acest aspect „miogen", contrastînd cu modificările morfologice de tip „neurogen"* (96, 109), ar putea fi explicat prin prisma rezultatelor furnizate de EMG pe fibră unică, care au demonstrat că un număr de fibre poate fi temporar blocat, în urma afectării diferențiate a PNM în același mușchi. Absența unei corelații între durata PUM și diametrul fibrei investigate sugerează caracterul funcțional al denervării.

EMG de stimulo-detecție reprezintă metoda cea mai eficientă de evidențiere a disfuncției PNM. Reușita investigației depinde de o serie de factori bine precizați, a căror neglijare are efecte derutante (102, 103).

* McComas și colab. (1971) argumentează electrofiziologic pentru un fond denervativ.

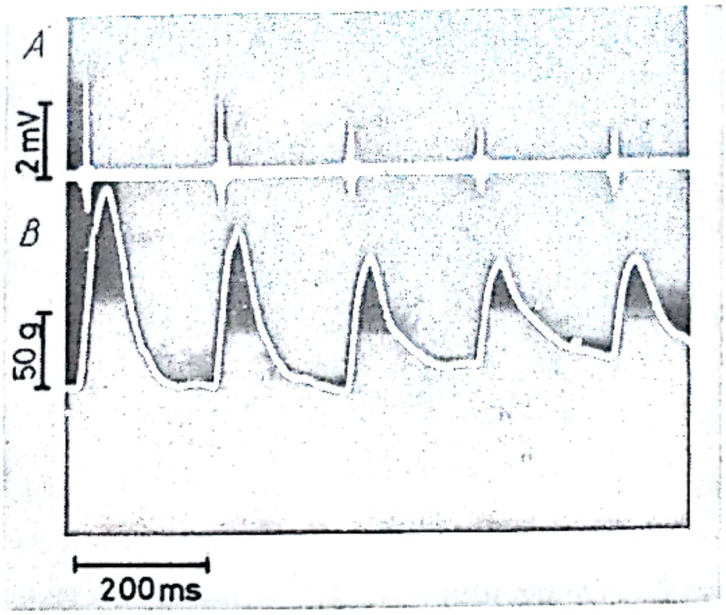


Fig. 6.6. — EMG stimulo-detecție 5 c.s.$^{-1}$; depresie miastenică bioelectrică (A) și mecanică (B).

← *Fig. 6.7.* — EMG stimulo-detecție; media computerizată a 33 POE 1 și POE 5.

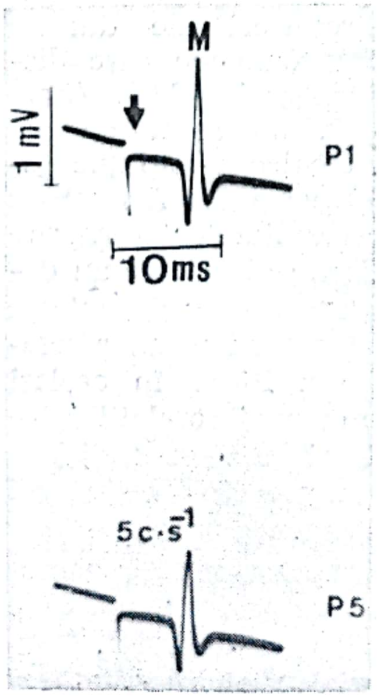


Fig. 6.8. — EMG stimulo-detecție și EMG integrată: pragul de integrare reglat pentru o depresie de 30% din amplitudinea POE 1.

— Alegerea teritoriului muscular. Musculatura proximală furnizează un procent mai mare de rezultate pozitive (223), dar ridică probleme tehnice în ceea ce privește stimularea (25). Orbicularul pleoapelor și mușchiul flexor carpiradial s sînt mai frecvent afectați decît musculatura tenară sau hipotenară.

— Frecvența de stimulare optimă este cuprinsă între 3—30 c.s^{-1}, evitîndu-se potențarea posttetanică.

Aceste frecvenţe maximalizează totodată decrementul (67, 248, 267).

— Stimulul trebuie să fie supramaximal, adică să depăşească cu minimum 30% reobaza.

Aprecierea depresiei miastenice a POE muscular se face fie efectuînd raportul dintre amplitudinile primului şi celui de al cincilea potenţial (25, 26), fie utilizînd un integrator cu prag (238).

Stimularea cu 30 $c.s.^{-1}$, după o prealabilă activare de 90 s, separată de testul propriu-zis de o perioadă de repaus de 30—60 s, facilitează punerea în evidenţă a epuizării post-activare. În aceste condiţii de testare bifazică („double-step") se realizează o titrare a intensităţii blocului sinaptic (69).

Existenţa unei discrepanţe între simptomatologie şi decrement ar putea fi consecinţa unei facilitări succesive a unor fibre anterior blocate (23, 107, 259). UM cu prag redus au probabil o limită de securitate sinaptică mai mică. Studiile cu microelectrozi au demonstrat că unele PNM rămîn inerte la primul stimul (269).

Depresia de 10% a POE, considerată normală, este determinată probabil de variaţiile spontane ale excitabilităţii neuronale în condiţiile stimulării supramaximale. Modificările latenţei la frecvenţe rapide reprezintă un fenomen fiziologic, determinat de creşterea vitezei de propagare a stimulului prin fibra musculară (259) şi corespunde pseudofacilitării postactivare a răspunsului de suprafaţă (70).

Decrementul POE apare de obicei progresiv la primele cinci potenţiale, după care, în condiţiile stimulării de 3 $c.s^{-1}$, amplitudinea POE se stabilizează la un nivel decremental variind între 10—80%. Unele neregularităţi în instalarea depresiei progresive se datoresc exclusiv condiţiilor necorespunzătoare de stimulare.

Fenomenul de epuizare postactivare este un argument de certitudine în favoarea blocului miastenic. Într-un studiu electrofiziologic extensiv (16, 17, 18) s-au precizat următoarea secvenţă ale variaţiilor în amplitudine ale POE:

— depresia imediată (faza D_1);
— facilitarea tranzitorie;
— depresia tardivă progresivă exponenţială, ulterior stabilizată la o valoare definită care se menţine indefinit (faza D_2).

Faza D_2 exprimă probabil diminuarea stocului de mediator, care este resintetizat cu o rată constantă (proces de ordin zero) şi din care impulsurile nervoase eliberează o fracţiune constantă (proces de ordinul al doilea) (16, 17).

Înregistrarea simultană a EMG şi mecanogramei oferă o imagine mai completă a fenomenului miastenic şi permite studiul efectului de potenţare în trepte (staircase), care furnizează informaţii ample asupra funcţionalităţii versantului muscular al PNM. Absenţa potenţării în trepte a fost considerată un atribut caracteristic pentru muşchiul miastenic (267), fiind observat în peste 95% din cazuri. În ceea ce priveşte estimarea cantitativă a defectului sinaptic, mecanograma este considerată mai fidelă decît EMG (267).

La subiecţii normali, trenuri de stimuli cu frecvenţa 20 s^{-1} timp de 90 de secunde produc iniţial, în coincidenţă cu primii 30—40 de stimuli, un decrement mecanic de —15%, tranzitoriu (faza negativă), urmat de o amplificare a forţei de contracţie cu 40% (faza pozitivă). La miastenici nu există decît faza negativă

Scanned with OKEN Scanner

foarte accentuată (—40%). Răspunsul electric virtual nemodificat la normal, manifestă la bolnavi o fază negativă marcată (—40%) în primele 10 s, fiind încă vizibilă după 90 s.

Temperatura locală. Reducerea decrementului de stimulare și a epuizării postactivare, pînă la dispariția microelectrozi intracelulari al mușchiului miastenic (58, 269, 286), deși au furnizat date esențiale asupra blocului sinaptic, din cauza complicațiilor tehnice nu au intrat în practica curentă.

— O depresie miastenomimetică a fost semnalată în distrofia mioto-

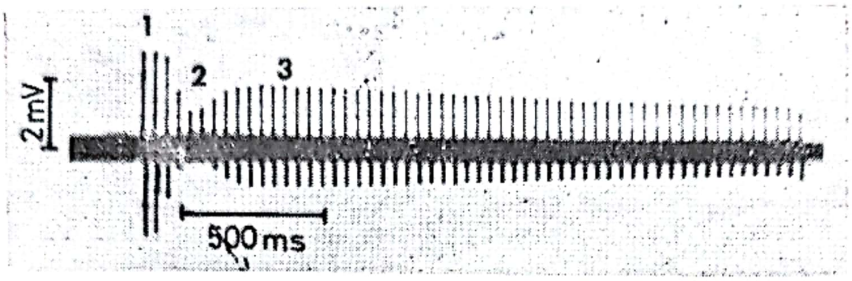


Fig. 6.9. — EMG stimulo-detecție 30 $c.s.^{-1}$: depresie imediată (1), facilitare tranzitorie (2), depresie finală lentă (3).

oricărui simptom bioelectric de miastenie, a fost observată atunci cînd temperatura extremităților cobora sub 30°; reîncălzirea restabilea „realitatea" (65). Explicația constă pe de o parte din intensificarea și prelungirea acțiunii depolarizante a ACH (127), pe de altă parte din inhibiția activității ACHE, care compensează astfel reducerea conținutului cuantic (68). În condiții de hipotermie, chiar sinapsele parțial afectate răspund rezonabil (223).

— Testele electrofarmacologice sensibilizează net EMG de stimulodetecție.

Curarizarea regională (33, 137, 287) permite diagnosticul unor defecte sinaptice minore.

În formele oculare, testul cu tensilon apreciat tonografic și electronistagmografic (40), sau utilizînd nistagmografia în infraroșu (124, 269), s-a dovedit de extremă utilitate.

— Investigațiile *in vitro* a comportamentului mecanic și studiul cu nică Steinert. Ea este ușor de diferențiat de decrementul miastenic autentic deoarece este mai marcată la 10 $c.s^{-1}$, fiind lipsită de platoul din cursul stimulării prelungite și, natural, apărînd în contextul activității repetitive de tip miotonic (6).

6.3.2. Aspectele clinice ale patologiei PNM

Semeiologia clinică a miasteniei, ca și a sindromului miasteniform au fost descrise în capitolul 2.

6.3.2.1. Evoluția naturală și prognosticul miasteniei

Indiferent de condiționarea etiopatogenică, simptomatologia miastenică are o evoluție capricioasă și cronică, apariția unor puseuri de agravare sau ameliorare fiind fapte curente (39). Aceste puseuri sînt uneori induse (dar nu și motivate!) de un efort fizic sau de un stress

psihic; alteori rămîn inexplicabile. Echilibrul sinaptic foarte fragil este răsturnat de infecţii, de modificări ale constelaţiei endocrine (debutul unui contingent important de cazuri coincide cu pubertatea sau menopauza, iar simptomatologia se exacerbează uneori în momentul ovulaţiei).

evoluţie cronică, progresivă. Această evoluţie corespunde a două alternative: simptomatologia rămîne funcţională, sesizabilă doar în condiţii de efort sau în lipsa terapiei anticolinesterazice, sau deficitul motor este permanent, acompaniat de amiotrofii şi puţin influenţat de medicaţie, al cărui fond lezional constituit este

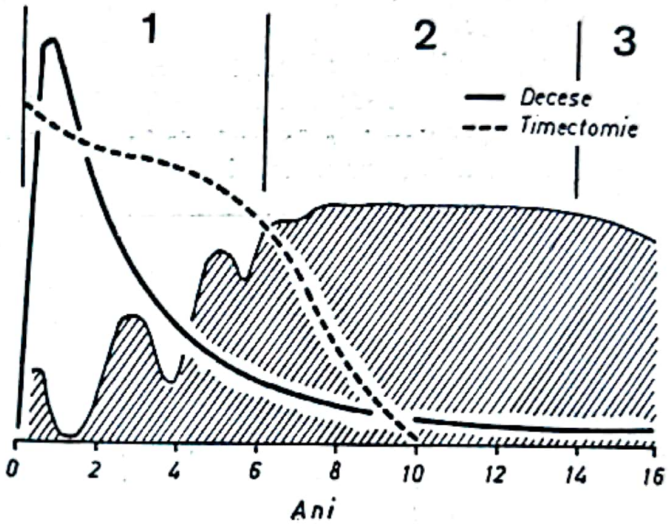


Fig. 6.10. — Evoluţie naturală a miasteniei: zona haşurată reprezintă severitatea simptomatologiei: în stadiul 1 de activitate sînt posibile remisiile şi exacerbările; în stadiul 2 simptomatologia este stabilă, iar în stadiul 3 se ajunge la compensare rezonabilă a funcţiei sinaptice prin terapia anticolinesterazică. Curba continuă indică riscul de deces, iar cea punctată răspunsul la timectomie, net favorabilă în primii ani de la debut (după J. A. Simpson: musscle disease, 1970).

O frecvenţă din ce în ce mai mare o au puseurile induse iatrogen.

Sarcina influenţează negativ 30% din cazuri şi pozitiv aceeaşi proporţie. Ameliorarea survine în luna a treia şi este uneori completă în ultimele două luni; recăderea se produce imediat postpartum. Efectele graviditătii variază de la o sarcină la alta (39). Miastenia tranzitorie a nou-născutului nu este corelabilă cu condiţia mamei miastenice.

Puseurile sînt relevate fie de o agravare a simptomatologiei preexistente, fie de extinderea acesteia la grupe musculare pînă atunci neafectate (189).

Remisiunile, uneori complete, apar de obicei spontan în primii trei ani de evoluţie, durînd luni sau ani, după care se produce recidiva cu o

confirmat morfologic şi EMG (sindrom miopatic-miastenic).

Se poate deci considera că miastenia este o maladie ciclică, cu o periodicitate restrînsă (diurnă) şi una extinsă; prima depinde de efortul şi de ritmul administrării medicaţiei, cea de a doua de contextul patologic general şi poate de efectele secundare ale terapiei cronice cu anticolinesterazice.

Prognosticul miasteniei este foarte variat. Marea majoritate a deceselor se produc în primii cinci ani de evoluţie; după 10 ani, chiar în cazul unui sindrom miopatic-miastenic, rareori afecţiunea poate fi incriminată drept cauză de deces. În opinia recentă a unei autorităţi în materie (264) perioada activă a miasteniei cuprinde primii şapte ani de la debut.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul este condiţionat de prezenţa sau absenţa timomului şi de conduita terapeutică în general. Trebuie menţionată proporţia crescîndă a accidentelor iatrogene.

Terapia anticolinesterazică, timectomia, terapia imunosupresivă şi asistenţa cardio-respiratorie au redus sensibil mortalitatea într-o afecţiune cu o prevalenţă deloc neglijabilă 1 : 10 000.

Tabelul XVIII

Clasificarea tipurilor de evoluţie în miastenie (Osserman, 1958)

Grup I.	— forme localizate, neprogresive, oculare, uneori asimetrice, uneori rezistente la terapie, cu prognostic foarte bun
Grup II.	— generalizate, progresiv extensive cu debut la musculatura cu inervaţie craniană, interesînd ulterior şi cea de inervaţie medulară, relativ sensibilă la anticolinesterazice, cu evoluţie ondulatorie şi prognostic satisfăcător
Grup III.	— generalizată, cu debut acut, interesare bulbară masivă, cu fenomene respiratorii grave, mediocru controlabilă terapeutic, cu prognostic grav
Grup IV.	— agravarea unei simptomatologii de grup I sau II; prognosticul rezervat
Grup V.	— sindromul miopatic-miastenic (în general ataşabil grupului II)
Grup VI.	— miastenia copilului, instabilă, greu influenţabilă terapeutic, în special din cauza rolului funcţional al timusului la această vîrstă.

6.3.2.2. Forme particulare de miastenie

Miastenia tranzitorie a nou-născutului. Miastenia nou-născutului din mamă miastenică este tranzitorie, spontan reversibilă. Afectează 10—15% din aceşti copii, fiind fără nici o legătură cu starea funcţională a mamei. Se cunosc cîteva observaţii (208 a) în care apariţia unui asemenea copil a precedat cu cîţiva ani debutul bolii la mamă. Nou-născutul este hipoton, are mari dificultăţi respiratorii şi de supt, lagoftalmie şi buzele permanent întredeschise.

Răspunsul la Prostigmină este spectacular, iar simptomatologia dispare în primele 12 săptămîni, fără recăderi ulterioare (222).

Timectomia prealabilă a mamei nu împiedică apariţia sindromului la nou-născut (165), care, ţinînd cont de compatibilitatea tisulară dintre mamă şi făt (263), pare datorat transportului transplacentar al anticorpilor antimuşchi, deşi nu s-au putut pune în evidenţă corelaţii între miastenia neonatală şi anticorpii antimuşchi din serul copilului (208 a).

Miastenia congenitală. Fără antecedente morbide, este în general cantonată ocular (104); simptomatologia este durabilă şi necesită terapie anticolinesterazică. Este interesant că această formă are adesea caracter familial cu transmitere probabil autosom-recesivă, penetranţă incompletă şi expresivitate atenuată (37).

În aceleaşi familii s-a semnalat incidenţa crescută şi a altor afecţiuni de incontestabilă condiţionare imunitară (208).

Într-o analiză a miasteniei cu incidenţă familiară, Herrmann (1971) distinge mai multe posibilităţi:

— miastenia la fraţi provenind din părinţi sănătoşi;

— miastenia la părinte cu copil miastenic;

— miastenia la gemeni concordanţi sau neconcordanţi;

Scanned with OKEN Scanner

— miastenia la rude îndepărtate.

Cazuistica redusă cunoscută pînă în prezent nu permite concluzii mai ample asupra miasteniei familiale, şansele sale de apariţie fiind estimate la 10^{-8}.

Engel şi colab. (1977) descriu un nou sindrom miastenic cu caracter congenital, rezistent la anticolinesterazice.

EMG indică un răspuns decremental la toate frecvenţele şi răspuns repetitiv la stimul unic.

MEPP erau normale în amplitudine, dar aveau o frecvenţă redusă, iar durata prelungită; prostigmina nu influenţa aceşti parametri.

Conţinutul cuantic al EPP era scăzut datorită stocului de urgenţă redus, dar eliberarea ACH se desfăşura normal.

Microscopia electronică a vizualizat o simplificare a aparatului subneural, sediul unor leziuni degenerative focale.

Localizarea ultrastructurală a receptorului colinergic indica relaţii normale, dar activitatea ACME era nulă la nivelul PNM. Fracţiunea 16S a ACHE lipsea complet.

Autorii presupun existenţa unui defect de asamblare a moleculei ACHE, sau de ataşare a acestei molecule la membrana postsinaptică.

6.3.2.3. Miastenia simptomatică

Simptomatologia miastenică, clinică şi EMG, mai mult sau mai puţin atipică, în special prin reactivitatea mediocră la anticolinesterazice (21) a fost semnalată în circumstanţe foarte variate.

Dermatomiozita, polimiozita, lupusul eritematos evocă uneori, în decursul evoluţiei, în mod pasager, miastenia. S-au descris şi asocieri de tipul polimiozită-miocardită-timom-miastenie (38, 166) sau timom-miastenie-eritroblastopenie şi celule Hargraves (306), sintropii sugestive pentru un factor patogenic imunitar comun. Asocierea dintre polimiozită şi miastenie nu este o raritate (148, 169).

Muşchiul denervat se poate comporta în condiţii de stimulare repetitivă de o manieră simulînd miastenia. Asemenea observaţii au fost consemnate atît în ANM (183), cît şi în SLA. Apariţia unui bloc sinaptic în condiţii de denervare trebuie considerată o conjunctură particulară, la care concură modificările de conductibilitate ale nervului în momentul de declin al hipersensibilităţii la ACH (36).

Disfuncţiile tiroidiene şi în special hipertiroidismul sînt frecvent asociate cu simptoame miastenice. Prevalenţa miasteniei între bolnavii cu hipertiroidism este de 30 de ori mai mare decît în populaţia generală (241). Fondul hipertiroidian este clinic vizibil în 4% şi paraclinic în 25% din bolnavii cu miastenie (208, 243).

Tiroiditele au fost semnalate în 18% din cazurile de miastenie (12), iar hipertiroidismul asociat miasteniei a fost interpretat de unii ca expresie a bolii Hashimoto latente (121, 203, 206, 214).

Relaţiile temporale dintre cele două afecţiuni sînt de asemenea evocatoare: în 25% din cazuri ele debutează simultan.

Factorul genetic este greu de incriminat, întrucît gradul de segregare este mult mai mare decît cel de asociere.

Este adesea foarte greu de diferenţiat o miopatie tireotoxică cu oftalmoplegie exoftalmică, de o formă pur oculară de miastenie.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul fiziopatologic al fenomenelor miastenice din cadrul hipertiroidismului rămîne o incertitudine din cauza datelor experimentale contradictorii. S-a comunicat (191) creşterea activităţii ACHE în muşchiul animalelor tratate cu hormon tiroidian; pe de altă parte, animalele hipertiroidiene erau mai sensibile la decametoniu şi neostigmină (278), şi mult mai sensibile la d-tubocurarină. Studiile experimentale tind să excludă un efect specific al hormonilor tiroidieni asupra PNM, ei afectînd direct mecanismul contractil, probabil prin acţiunea decuplantă asupra fosforilării oxidative (305).

Kornfeld şi colab. (1969) obţin o ameliorare imediată dar tranzitorie a fenomenelor miastenice la pacienţii hipertiroidieni prin injectarea intravenoasă de gluconat de calciu.

Studiul a doi pacienţi hipotiroidieni a indicat, la primul dintre aceştia, care prezenta o tiroidită autoimună cu anemie megaloblastică, un răspuns de tip Eaton-Lambert; la celălalt, un mixedematos, s-a pus în evidenţă un bloc de desensibilizare (279), datorat probabil modificărilor de permeabilitate pentru Ca^{++} la nivelul receptorilor (216, 305).

Ramsay (1974) conclude că relaţiile tiroidă-miastenie au un fond imunopatologic comun, fără a exista un efect direct al hormonului asupra funcţiei sinaptice.

6.3.2.4. Sindromul Eaton-Lambert

Sindromul miasteniform paraneoplazic constituie în primul rînd o entitate EMG asociată carcinoamelor pulmonare cu celule mici (178).

Simptomatologia clinică simulează miastenia prin fatigabilitatea nemotivată şi diminuarea forţei musculare proximale, dar această simptomatologie se distinge prin hipo- sau areflexia osteotendinoasă niciodată semnalată în miastenie. Uneori simptomatologia poate fi pur oculară (106).

EMG. Stimularea la frecvenţe joase 3—5 $c.s.^{-1}$ determină o depresie de tip miastenic a POE (30, 85, 106, 145, 147, 181, 197, 261, 262), în timp ce frecvenţele înalte de stimulare induc o amplificare progresivă a POE pînă la 400% faţă de amplitudinea iniţială.

Studiile cu microelectrozi intrasinaptici (85) au pus în evidenţă normalitatea EPP, inclusiv în ceea ce priveşte conţinutul cuantic. Numărul de cuante de ACH eliberate pe un impuls depolarizant este mult diminuat, iar creşterea concentraţiei $K^{+}_{(e)}$ nu corectează acest defect; stimularea repetitivă la frecvenţe înalte are un efect favorabil net. Comportamentul electric observat indică un defect presinaptic constînd în frenarea procesului de eliberare a cuantelor de mediator. O asemenea interpretare este susţinută şi de o serie de argumente indirecte: analogia cu blocul botulinic, cu cel indus de Mg^{++} şi de antibiotice, sensibilitatea excesivă la suxametoniu şi mai ales efectul favorabil al guanidinei (200).

Defectul sinaptic nu răspunde la anticolinesterazice (85), dar este prompt corectat de guanidină (85, 197, 200).

Sindromul Eaton-Lambert a putut fi reprodus experimental prin injectarea la animal a unui extract tumoral provenind de la un pacient cu sindrom miasteniform (145 a).

Se consideră posibilă acţiunea unei substanţe hormonomimetice cu acţiune blocantă asupra eliberării mediatorului, ţesutul secretant fiind

Scanned with OKEN Scanner

probabil tumora pulmonară. Relaţiile dintre tumoare şi anomalia EMG, deşi certe, nu sînt de simplitatea relaţiei directe cauză-efect, deoarece nu întotdeauna tumora este decelabilă, iar anomalia EMG poate să preceadă cu luni sau ani apariţia procesului neoplazic (179). Eliminarea tumorii antrenează de obicei dispariţia simptomatologiei (179, 297). Tumora este în general un carcinom, a cărui structură histologică este variabilă (237).

Există o observaţie privilegiată de asociere a sindromului Eaton-Lambert cu sindromul de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic, care sugerează un spectru secretor larg al tumorii pulmonare (164).

Blocul sinaptic este parţial corectat de epinefrină şi metilxantine, activatoare ale adenilciclazelor, efect similar cu cel al Ca^{++}. Efectul este potenţat de β-blocanţi şi anihilat de α-blocanţi.

Comportamentul bioelectric de tip Eaton-Lambert a fost observat sporadic şi în miastenie, fiind interpretat ca un fenomen atipic (264), deoarece nu este corectat de Ca^{++} (280).

EMG de detecţie vizualizează PUM scurte şi hipovoltate şi este normalizat de guanidină (262).

O observaţie recentă, comunicînd un defect sinaptic mixt, fenomenele miastenice intricîndu-se cu reacţia Eaton-Lambert (258), a creat perplexitate.

Morfopatologia musculară este absolut necaracteristică. S-au semnalat atrofie T_2 şi grupaje de tip. Studiile histometrice ale PNM au pus în evidenţă unele modificări distincte de miastenie; suprafaţa postsinaptică, ca şi raportul de lungime între zona post- şi presinaptică sînt net crescute; suprafaţa medie a terminaţiilor neurale şi densitatea veziculelor sinaptice nu se modifică. La extremitatea distală axonii prezintă leziuni de demielinizare precum şi fenomene de remielinizare (106). Uneori mitocondriile fibrelor musculare au un aspect megaconial (290).

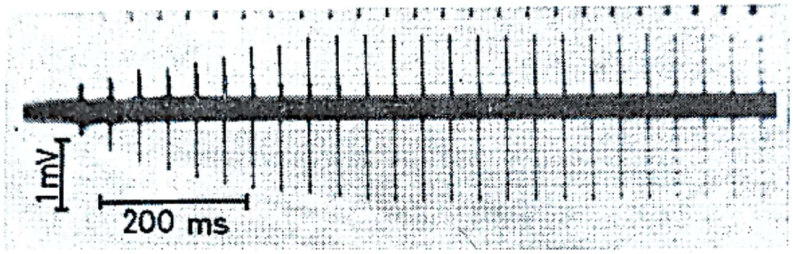


Fig. 6.11. — Sindrom Eaton-Lambert; stimulo-detecţie (30 c.s. $^{-1}$).

Coexistenţa cu degenerescenţa cerebeloasă subacută a fost recent raportată (256).

6.3.2.5. Alte tipuri de bloc al transmisiei neuromusculare

Blocul botulinic este identic blocului din sindromul Eaton-Lambert, fiind un bloc de eliberare (48). Numărul de cuante de ACH este diminuat atît în emisia spontană, cît şi după activare (285), iar sensibilitatea la guanidină este optimă (46).

Blocul indus de antibiotice este un bloc presinaptic caracterizat prin reducerea conţinutului cuantic al

Scanned with OKEN Scanner

EPP (79). Cele mai frecvent incriminate antibiotice sînt: Kanamicina, Streptomicina şi Neomicina (53).

Wright şi McQuillen (1972) atrag atenţia asupra reversibilizării acestui bloc prin administrare de calciu.

6.4. Fiziopatologia blocului sinaptic

6.4.1. Blocul presinaptic

Blocul presinaptic poate fi, teoretic, consecinţa defectului de sinteză al mediatorului sau impedimentelor eliberării sale.

Defectul de sinteză a ACH. Sinteza inadecvată a ACH sau cuantificarea sa nefiziologică, ambele mecanisme restrîngînd critic limitele de securitate ale funcţiei sinaptice, au fost incriminate în mecanismul depresiei miastenice (67). Această ipoteză derivă din următoarele observaţii experimentale:

— Depresia de scurtă durată (pînă la P_5) a fost interpretată ca expresie a unui stoc de urgenţă restrîns.

— Potenţarea posttetanică presupune creşterea capacităţii de ejecţie a ACH şi, poate, accelerarea procesului de cuantificare.

— Epuizarea posttetanică tardivă corespunde epuizării pool-ului de mediator, ca urmare a unui ritm de sinteză insuficient de susţinut.

— Blocul indus de hemicolină, inhibitor competitiv al sintezei ACH (80). Totuşi identitatea între blocul miastenic şi cel hemicolinic nu este totală, deoarece în ultimul, conţinutul cuantic este variabil, ceea ce semnifică în primul rînd un defect de cuantificare şi subsidiar unul de sinteză.

Pînă în momentul de faţă nu există un model experimental de miastenie prin inhibiţia colinacetilazei.

Stimularea repetitivă produce în PNM miastenică EPP nepropagabile, frecvenţa MEPP fiind normală, dar amplitudinea lor redusă. Răspunsul prin creşterea frecvenţei de emisie la adaosul de K^{++} este normal. O reducere a dimensiunilor conţinutului cuantic a fost demonstrată în miastenie (84). Variaţia ciclică a amplitudinii POE (depresie iniţială-facilitare postactivare-depresie postactivare), a fost interpretată ca expresie a unui defect intermitent de eliberare a ACH. În favoarea unei asemenea interpretări se înscrie şi faptul că efectul stimulator al Ca^{++} vizează numai perioada de stimulare postactivare (170, 279).

Defectul de eliberare al ACH. Sindromul Eaton-Lambert ilustrează această posibilitate. Argumentele sînt multiple şi convergente: reducerea semnificativă a numărului de MEPP, intensa potenţare postactivare şi efectul favorabil al guanidinei, substanţă prin excelenţă ACH-eliberatoare (200, 283).

6.4.2. Blocul postsinaptic

Blocul postsinaptic poate fi determinat prin două mecanisme: desensibilizarea receptorului colinergic la mediator şi diminuarea densităţii receptorilor pe unitatea de suprafaţă*.

* Inactivarea excesivă a mediatorului sub acţiunea ACHE sugerată de efectul favorabil al anticolinesterazicelor nu a fost demonstrată niciodată.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul postsinaptic a fost luat în considerare datorită analogiilor dintre blocul de curarizare parţială şi blocul miastenic. În ambele situaţii după depresia iniţială urmează stimularea postactivare; analogia este vizibilă şi la nivel microfiziologic: reducerea EPP este prezentă şi în curarizarea parţială (160).

Mecanismul curarizării este competitiv, efectele curarei fiind antagonizate de ACH şi anticolinesterazice, iar blocul miastenic este considerabil agravat de curare (29). Curarizarea este o desensibilizare a receptorului.

Procesul de desensibilizare a receptorului necesită un timp evident mai lung decît cel de activare şi depolarizare (10 s) şi depinde de prezenţa Ca^{++} fiind antagonizat de Mg^{++}. Se presupune că cel puţin în cazul substanţelor curaromimetice de tipul decametoniului şi a compuşilor de amoniu cuaternar, desensibilizarea se realizează prin acumularea de Ca^{++} în zona de placă (224), care intervine competitiv în sistemele de transport afectate Na^{+} din membrana postsinaptică (212).

Fenomenul Mary Walker a repus în discuţie existenţa unui factor circulant, capabil să inducă fenomenul miastenic. S-a sugerat recent că acumularea de acid lactic determină o rapidă diminuare a calcemiei, care ar explica fenomenul Mary Walker.

În favoarea defectului postsinaptic pledează permanenţa anomaliilor în funcţionalitatea PNM şi *in vitro* (85, 269). Frecvenţa de eliberarea a MEPP este normală, dar amplitudinea lor este scăzută (81), anomalia interpretabilă însă şi ca expresie şi unui conţinut scăzut de ACH pe cuantă. Frecvenţa normală şi amplitudine scăzută a MEPP indică în general un defect postsinaptic (159), dar răspunsul la decametoniu şi carbacol fiind o depolarizare normală, defectul postsinaptic este improbabil; în plus aplicarea iontoforetică a ACH depolarizează normal membrana postsinaptică.

Un argument potenţial decisiv în favoarea defectului postsinaptic ar fi reducerea numărului de receptori colinergici în PNM miastenică. Studiile cu ^{125}I-α-bungarotoxină au indicat o diminuare a numărului de receptori/joncţiune de la 4×10^{7} la $0{,}4\times10^{7}$, valoare care în remisiune creşte pînă la $3{,}5\times10^{7}$ (90). Takamori şi Iwanaga (1976) realizează un model experimental de miastenie blocînd receptorii colinergici cu α-bungarotoxină.

Un model experimental cu multe similitudini cu miastenia umană a fost realizat prin sensibilizarea iepurelui la proteina receptorului colinergic extrasă din organele electrice de *Electrophorus electricus* (227). Toate animalele testate aveau anticorpi precipitanţi faţă de receptorul colinergic (130). Totuşi, confirmarea EMG a acestor modele foarte satisfăcătoare din punct de vedere imunologic nu este completă.

Anticorpii anticolinergici (specifici receptorilor nicotinici) apar la trei-patru săptămîni după imunizarea animalelor (130). S-a pretins recent descoperirea unui factor seric care blochează receptorul colinergic (13, 14).

O reacţie imunitară încrucişată a fost observată între proteina receptorului colinergic şi anumite fracţiuni ale medularei timusului (4).

Este evident că atît mecanismul presinaptic, cît şi cel postsinaptic dispun de o argumentaţie riguroasă; progresele rapide în acest domeniu au şansa să concilieze un anumit antagonism, poate numai aparent.

Scanned with OKEN Scanner

Sensibilitatea bolnavilor cu miastenie la curara este de 10—100 ori mai mare decît a indivizilor normali. Reducerea numărului de receptori, ca mecanism postsinaptic, ca și diminuarea capacității de sinteză și eliberare a ACH, deci un mecanism presinaptic, pot explica la fel de satisfăcător fenomenul (192). În același sens au fost orientate și studiile morfopatologice și imunologice.

6.5. Morfopatologia mușchiului miastenic

Russell (1953), prezentînd primul studiu sistematic al leziunilor microscopice din mușchiul miastenic, definește trei tipuri lezionale:

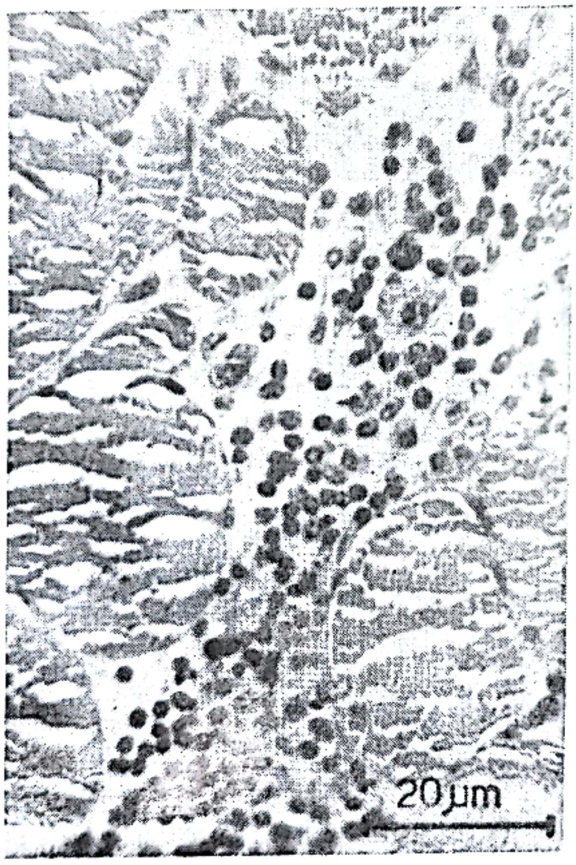


Fig. 6.12. — Leziune Russell 1 (sus) și Russell 2 (jos) H & E.

— necroza de coagulare cu modificări eozinofilice și reacție celulară fagocitară;

— limforagia;

— leziuni focale cu dilatarea segmentară a fibrei, cu eozinofilie locală, fără pierderea striațiilor sau reacție inflamatorie interstițială. Nici unul dintre aceste aspecte lezionale nu sînt specifice (89).

Studiul inervației terminale a identificat două tipuri patologice de PNM (49):

— *Tipul distrofic* caracterizat printr-o proliferare a ramificațiilor neurale terminale, care prezintă neregularități monoliforme și se distribuie pe o zonă mult mai largă decît în mod normal. Modificarea este probabil reactivă, deoarece coexistă cu limforagiile.

Tipul displazic constă dintr-un număr redus de ramificații terminale abordînd plăci motorii alungite („en grappe"). Semnificația tipului displazic este încă ignorată.

Studiul ultrastructural al PNM a relevat cîteva modificări interesante, a căror semnificație este încă prematur de apreciat. Numărul de FSS diminuează, în timp ce dimensiunile FSP și FSS cresc. Uneori FSS pot dispărea complet, alteori procese schwanniene se insinuează în interiorul FSP (150). Un studiu recent (91) consideră ca o anomalie majoră simplificarea aparatului subneural. Numărul veziculelor și populația mitocondrială diminuează la nivelul terminației neurale (120), organitele fiind uneori absente în aparatul subneural (78).

Scanned with OKEN Scanner

Studiile morfometrice (86, 88, 105) au pus în evidență diminuarea suprafeței versantului neural și a gradului de complexitate a aparatului subneural. Deoarece aceste modificări nu sînt în relație cu durata bolii și cu schema terapeutică, ele nu pot fi atribuite efectelor secundare ale anticolinesterazicelor.

Aceiași parametri studiați pe material de la bolnavi cu sindrom Eaton-Lambert se prezintă modificați în sens contrar miasteniei (87). Modificarea histoenzimatică cea mai constantă este atrofia T_2 (257).

Fusul neuromuscular este în general normal (277).

În cazurile de sindrom miastenic-miopatic s-a semnalat prezența unor stigmate denervative de tipul fibrelor angulare (34, 96).

Singurul studiu ultrastructural al musculaturii extraoculare (252) a pus în evidență integritatea PNM în fibrele musculare de tip „Felderstruktur" și lezarea selectivă a celor din „Fibrillenstrucktur". În general, FSP este dilatată pînă la formarea de aspecte chistice, iar numărul de plisații subneurale este mult mărit (peste 20).

6.6. Concomitențe imunologice în miastenie

Concomitențele imunologice în miastenie au frapat de multă vreme (263). Existența unei imunități umorale alterate în miastenie este incontestabilă (272, 273); rămîne incert însă rolul său în patogeneza bolii. Existența anticorpilor antimușchi fixatori de complement a fost demonstrată în peste 30% din cazurile de miastenie și virtual la toți bolnavii cu timom, ca și la 25% din bolnavii cu timom fără modificări clinice de tip miastenic (195, 273). Anticorpii sînt monoclonali IgG (1, 2, 3).

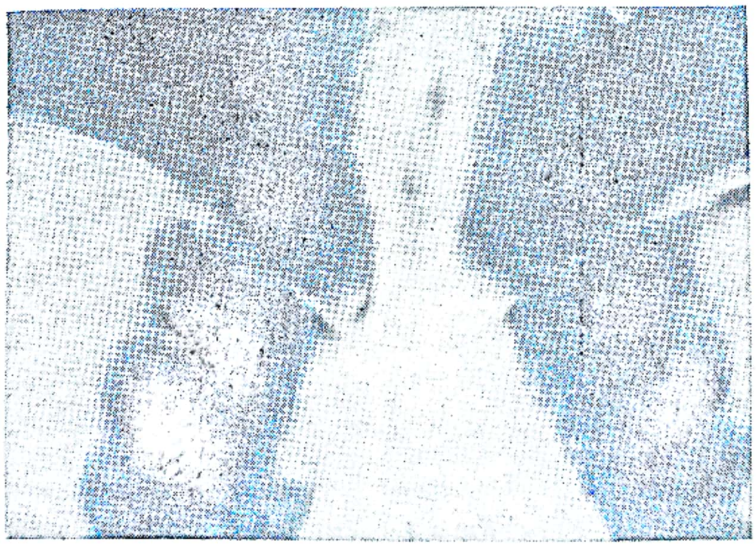


Fig. 6.13. — Rx. toracică, tomografie 11 cm profunzime. Timom.

Pentru mai multe motive, acești anticorpi nu sînt probabil direct răspunzători de blocul miastenic:

— nu se acumulează specific la joncțiunea neuromusculară, ci se distribuie pe întreaga suprafață a fibrei (195, 275, 294);

— 20% din bolnavi nu au aseHL-A_1 și HL-A_8, despre care se presupune că sînt corelabili cu o reactivitate imunitară intensă; totuși analiza genetică indică o corelație limitată între miastenie și componentele imunotisulare, fapt ce pledează pentru o condiționare multifactorială a acestor interrelații (71, 153, 234).

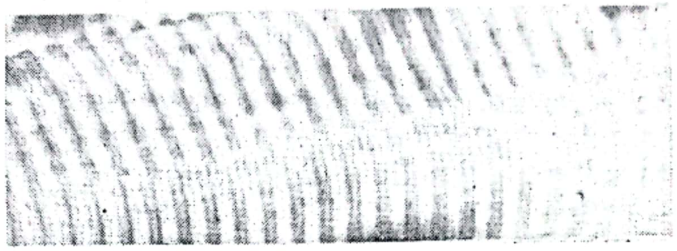


Fig. 6.14. — Imunofluorescența marcînd linia I.

menea anticorpi, în timp ce pacienți cu timom fără miastenie sînt pozitivi la testul imunologic (194).

Anticorpii se localizează la nivelul benzii I (199) în zona de raport cu RS.

S-a semnalat existența anticorpilor antinucleari (196) și antitiroidieni (265).

Transmiterea miasteniei de la pacient la animalul de experiență este posibilă prin injectarea fracțiunii serice IgG a pacientului (191 a). Modelul experimental rezultat posedă toate atributele unui bloc postsinaptic (287 a).

O relație de proporționalitate între gradul blocului sinaptic și intensitatea reacției imunitare pentru complexul IgG și C_3 a fost demonstrată în numeroase cazuri de miastenie (88 b), reacție care implică leziuni ale membranei postsinaptice.

6.6.1. Histocompatibilitatea în miastenie

Studiile de histocompatibilitate au arătat predominanța antigenilor

6.6.2. Relațiile timus-miastenie

Relațiile timus-miastenie au fost sugerate în primul rînd de asocierea statistic semnificativă a hiperplaziei centrilor germinativi din medulara timică cu fenomenele miastenice (230). O proporție de 10% din miastenici au timom (41, 43, 174), iar timectomia este utilă în 70% din cazuri (232).

6.6.2.1. Morfologia timusului în miastenie

În absența timomului, glanda prezintă o involuție normală și nu apare hiperplazică în aprecierea macroscopică, raportul dintre corticală și medulară fiind normal. Densitatea corpusculilor Hassal este de asemenea normală (113).

Anomaliile histologice constau în prezența unui număr crescut de limfocite și plasmocite (5, 108) și, în special, în existența unui mare număr de centri germinativi (24, 114). Fără a fi specifică miasteniei (a mai fost observată sporadic în tirotoxico-

Scanned with OKEN Scanner

ză, acromegalie, hipogenitalism, lupus eritematos, și chiar în timusul normal), hiperplazia centrilor germinativi constituie un caracter definitoriu prin frecvență și intensitate, al timusului miastenicilor.

Hiperplazia centrilor germinativi este prezentă în 70% din cazurile de miastenie (5), existînd o corelație certă între numărul de centri germinativi și evoluția posttimectomie.

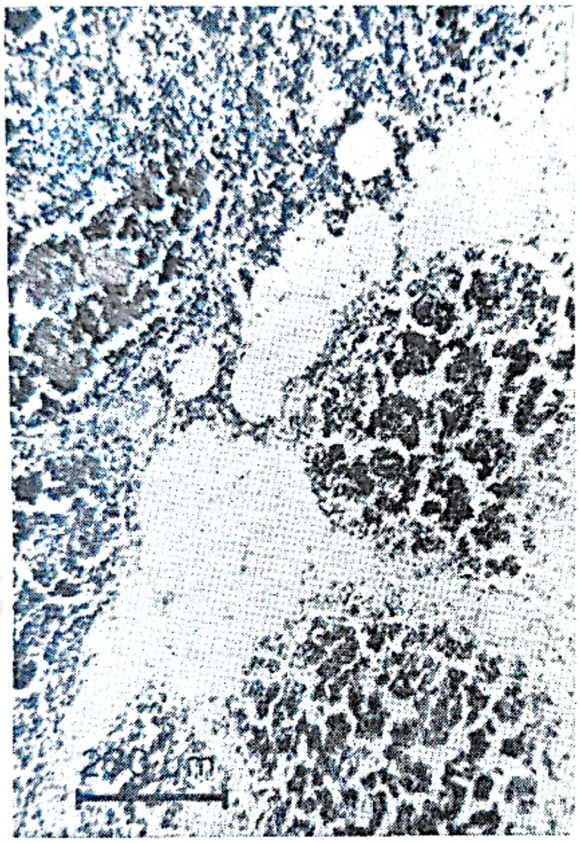


Fig. 6.15. — Timus miastenic cu numeroși centri germinativi (H & E).

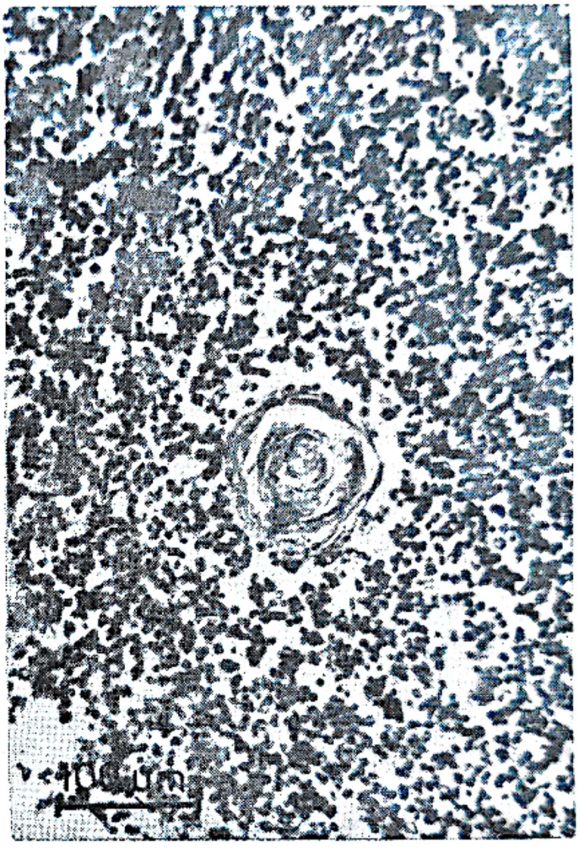


Fig. 6.16. — Centru germinativ axat pe un corpuscul Hassel (H & E). Imunofluorescența localizată la nivelul benzii I.

Deși în terminologia comună modificările timice descrise sînt considerate hiperplazice, ele reprezintă de fapt o reacție inflamatorie (timită). Limfocitele prezente în timusul miastenicilor au anumite particularități reactive, dintre care cea mai interesantă este capacitatea evidentă de conversiune *in vitro* sub acțiunea fitohemaglutininei (167) în celulele blastice, cu intensă activitate mitotică.

Relațiile dintre centrii germinativi și corpusculii Hassal, al căror rol pare a fi acela de a controla fenomenele proliferative timice, sînt modificate: proporția corpusculilor Hassal diminuă, fără ca activitatea lor 5'-nucleotidazică să se modifice (172).

O altă anomalie semnalată în timusul miastenicilor este apariția unor venule postcapilare, de tipul celor observate în mod obișnuit în

nodulii limfatici, dar absente în timusul normal (268). Apariţia lor confirmă tendinţa de transformare limfonodulară, în special la periferia glandei, transformare care se desfăşoară paralel cu hiperplazia centrilor germinativi.

Tumorile timice asociate miasteniei sînt în exclusivitate limfoepitelioame (43). Ambele tipuri principale de celule timice (limfocitele şi celulele epiteliale) participă la proliferarea tumorală. Celulele epiteliale au un volum variabil, dar extrem de constant la un caz dat. Este demn de subliniat că tumorile timice cu celule fuziforme, deşi constituie un sfert din tumorile timusului, nu sînt niciodată asociate miasteniei (10, 39).

Nu există criterii histologice sigure de diferenţiere între tumorile timice cu potenţial invaziv şi cele lipsite de potenţial proliferativ. Invazia este orientată spre pleură, pericard şi rareori ajunge să afecteze miocardul sau diafragmul (55, 102, 245).

Riscul empiric al unui miastenic de a muri de o tumoare timică este de 1%, dar el creşte la 5% cînd tumoarea este cunoscută (125).

Formarea centrilor germinativi este considerată un fenomen antigenic reactiv (39), încadrabil într-un context general şi local particular. În acest sens, trebuie menţionată existenţa unor celule timice cu caractere structurale similare fibrei musculare striate (118), observate şi denumite de autorii clasici „Myoidzellen“ (95).

6.6.2.2. Ipoteza timitei autoimune

Produsul de secreţie al timusului — timina — ar inhiba transmiterea sinaptică neuromusculară, iar în exces ar determina, pe lîngă blocul miastenic şi o miopatie (250). Aceasta ar fi pe scurt ipoteza de lucru privind relaţiile timus-miastenie.

O reacţie anormală a sistemului imunitar, dirijată contra timusului, produce o timită autoimună, care are drept rezultat o secreţie excesivă de timină cu efecte negative asupra transmisiei sinaptice; într-un cuvînt, miastenia este o timotoxicoză (117). Această ipoteză este sprijinită de modele experimentale de miastenie, realizate în principiu prin două metode:

— imunizare la antigen timic;

— administrarea de doze mari de hormon timic (112, 118).

Animalele imunizate cu muşchi heterolog dezvoltă o timită cu anticorpi antimuşchi, datorită competenţei imunitare echivalente a celulelor mioide timice, care sînt celulele ţintă în reacţia imunitară încrucişată timus-muşchi (111).

Animalele imunizate cu timus bovin nu dezvoltă anticorpi contra celulelor mioide, ci anticorpi anticitoplasmatici faţă de celulele epiteloide şi limfocitele timice. Ambele situaţii sînt evidente şi la pacienţii miastenici.

Atît timusul cît şi muşchiul reprezintă antigeni efectivi apţi să genereze anticorpi antitimus (116). Serologia este concluzivă pentru reacţia autoimună faţă de timus, de unde sugestia că timita autoimună este leziunea iniţială în miastenie (117).

În boala umană timita este sau nu asociată cu timomul: 30% din pacienţii cu timoame au anticorpi serici contra seriei mioide (274) şi dintre aceştia 25% fac miastenie; miastenia apare tocmai în cazurile în care timita sau centrii germinativi sînt evidenţi în ţesutul timic adiacent tumorii (43). În acest grup de

Scanned with OKEN Scanner

pacienţi tumora timică pare să producă o reacţie autoimună la antigenul mioid, iniţiind timita. În restul de 90% dintre pacienţii fără timom, există o reactivitate serologică încrucişată cu alte afecţiuni autoimune (306). Există o imunitate încrucişată şi cu celulele mioide din timus (288, 289). S-a sugerat, în conformitate cu teoria selecţiei clonale, că aceste celule mioide reprezintă elemente imunocompetente (clone interzise) „claustrate" în timus, care se constituie ca un baraj imunitar. Procesul de timită le face mai abordabile, validîndu-le potenţialul antigenic.

Animalele cu timită autoimună experimentală manifestă un bloc sinaptic cu analogii EMG şi farmacologice parţiale în raport cu miastenia (118, 154). Frecvenţa MEPP este normală, dar amplitudinea scăzută (115). La cobaiul imunizat cu extract timic bovin apare şi o miozită floridă (117).

Timectomia practicată înaintea imunizării previne blocul sinaptic, deşi reactivitatea imunitară a animalului nu se modifică sensibil; practicată în condiţii de bloc, reversibilizarea acestuia are loc într-un termen de două ori mai scurt.

Limfocitele animalelor cu timită sînt hiperreactive *in vitro* în prezenţa fitohemaglutininei (254), sugerînd existenţa unei clone de elemente hipersensibilizate (151).

Aceste experienţe, coroborate cu rezultatele timectomiei la om, sugerează că o substanţă de origine timică, eliberată în cantităţi excesive de procesul de timită, induce un bloc sinaptic de tip miastenic. Modelul experimental produs prin injecţie de chinină nu depinde de prezenţa timusului (118). Timina este secretată de timusul normal, deoarece timectomia precoce la şoarece are un efect facilitator asupra transmisiei neuromusculare (118). Acţiunea hormonului timic nu este de tip curarizant, ea fiind manifestă numai *in vivo* (117).

Miastenia tranzitorie a nou-născutului este un ideal model experimental oferit de natură în sprijinul ipotezei timinei.

6.7. Sindromul miasteniform cu rezistenţă şi toleranţă excesivă la anticolinesterazice

Se cunoaşte un număr restrîns de cazuri (21, 149, 239) care prezentau simptome miasteniforme, neinfluenţate de anticolinesterazice faţă de care manifestau o toleranţă excesivă. Serul unuia dintre cazuri, care tolera 480 mg prostigmină/24 ore, proteja animalele de experienţă de doze letale de anticolinesterazice, chiar după inactivare termică (239).

Morfologia plăcii motorii şi EMG sînt normale.

6.8. Sindromul miastenic consecutiv absenţei ACHE S16

Un nou tip de sindrom miastenic a fost recent descris în termeni extrem de precişi de ordin electrofiziologic, biochimic şi ultrastructural (88 a). Simptomatologia miastenică avea un caracter congenital şi

Scanned with OKEN Scanner

nu era influențată de anticolinesterazice.

Amplitudinea MEPP era normală dar frecvența lor redusă, durata medie a acestor micropotențiale ca și unghiul de depolarizare, fiind superioare valorilor normale, ceea ce a fost interpretat ca expresie a reducerii conținutului lor cuantic în urma restrîngerii stocului de urgență a ACH.

Suprafața inervației terminale era de 3—4 ori mai redusă la nivelul plăcilor motorii ale acestui caz, care prezentau o simplificare a aparatului subneural, uneori afectat de leziuni degenerative focale.

Cantitatea de receptor colinergic părea normală, în schimb reacția histochimică pentru ACHE era negativă. În urma studiilor radioimunologice s-a pus în evidență absența fracțiunii sinaptice 16 A a ACHE.

Se consideră că un defect de sinteză sau de inserare a acestei enzime în ansamblul funcțional subneural, induce blocul sinaptic descris.

Bibliografie

1. AARLI J. A. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1972, 10, 453—461.
2. AARLI J. A., CLOSS O. — *J. Immunol.*, 1972, 109, 271—274.
3. AARLI J. A., TONDER O., CLOSS O. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1974, 37, 991—996.
4. AHARONOV A., TARRAB-HADZAL R., ABRAMSKY O., FUCHS S. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1975, 72, 1 456—1 459.
5. ALPERT L. J., PAPATESTAS A., KARK A., OSSERMAN R. S., OSSERMAN K. — *Arch. Path.*, 1971, 91, 55—61.
6. AUGUSTINSSON K. B. — În: „Handbuch der experimentellen Pharmakologie", vol. 15 (G. B. Koelle, editor), Springer-Verlag, Berlin, 1963, p. 87—128.
7. BAKER P. F., REUTER H. — Calcium movement in excitable cells, Pergamon Press, Oxford, 1975.
8. BARNARD E. A. — *Intern. Rev. Cytol.*, 1970, 29, 213—219.
9. BARNARD E. A., WIECKOWSKI J., CHIU T. H. — *Nature*, 1971, 234, 207—209.
10. BARRY S. J., JOHNS T. R. — *Neurology (Minneap.)*, 1973, 23, 109—116.
11. BASS L., MOORE W. J. — În: „Structural chemistry and molecular biology, Raven Press, New York, 1971.
12. BECKER K. L., TITUS J. L., McCONAHEY W. M., WOOLNER L. B. — *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 187, 994—999.
13. BENDER A. N., RINGEL S. P., ENGEL W. K., DANIELS M. P., VOGEL Z. — *Lancet*, 1975, 15, 607—609.
14. BENDER A. M., RINGEL S. P., ENGEL W. K. — *Neurology (Minneap.)*, 1976, 26, 477—483.
15. BENNETT M. V. L. — Synaptic transmission and neuronal interaction, Raven Press, New York, 1974.
16. BERGMANS J., ROSSELLE N., VERHEYEN G., SCHELLENS L. — *Electromyogr. clin. Neurophysiol.*, 1972, 12, 443—488.
17. BERGMANS J., ROSSELE N., VERHEYEN G., SCHELLENS L. — *Electromyogr. clin. Neurophysiol.*, 1973, 13, 3—58.
18. BERGMANS J., ROSSELLE N., VERHEYEN G., SCHELLENS L. — *Electromyogr. clin. Neurophysiol.*, 1973, 13, 145—173.
19. BIRCH A. A., MITCHELL G. J., PLAYFORD G. A., LANG C. A. — *J. Amer. med. Ass.*, 1969, 210, 490—493.
20. BIRKS R. I., KATZ B., MILEDI R. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1970, 150, 145—168
21. BLACK J. T., BRAIT H. A., DE JESUS P. V., HARNER R. N., ROWLAND L. P. — *Neurology (Minneap.)*, 1973, 23, 851—853.
22. BLANSTEIN M. P., GOLDMAN D. E. — *J. Gen. Physiol.*, 1966, 49, 1 043—1 063.

Scanned with OKEN Scanner

298. WOODBURY D. M. — *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1955, 115, 74—95.
299. WOOLF A. L. — În: Disorders of voluntary muscle. Second. Ed. (J. N. Walton, editor), Ed. Churchill, London, 1969, p. 221—228.
299 a. WRIGHT E. A., McQUILLEN P. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, 183, 358—368.
300. YUNE H. Y., KLATTE E. C. — *Radiology*, 1970, 96, 521—526.
301. ZACKS S. I., BAUER W. C., BLUMBERG J. M. — *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1962, 21, 335—347.
302. ZACKS S. I. — The motor endplate, Ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1964.
303. ZAIMIS E. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1951, 112, 176—190.
304. ZAIMIS E. — *Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, 53—57.
305. ZAIMIS E., METAXAS N., HARWARD C. W. H., CAMPBELL E. D. R. — În: Researchs in muscular dystrophy, Pitman Medical Book, London, 1965, 301—316.
306. ZOUPANOS G., SAEGESSER F., SCHNEIDER CL. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1970, 100, 1 885—1 887.

Scanned with OKEN Scanner

7

DISTROFIILE MUSCULARE PROGRESIVE

Distrofiile musculare progresive (DMP) sînt afecţiuni degenerat ve cu determinism genetic ale muşchiului striat.

Eterogenitatea clinică şi genetică a acestui grup nosologic este evidentă. Debutul se situează la vîrste variind între prima copilărie şi a patra sau a cincea decadă de viaţă, iar formele congenitale sînt din ce în ce mai frecvent certificate. Între momentul de debut şi ritmul evoluţiei există o evidentă corelaţie, debutul precoce anticipînd de obicei o evoluţie malignă, în timp ce formele cu debut tardiv rămîn adesea staţionare, constituind mai mult un handicap decît o infirmitate şi rareori afectează speranţa de viaţă.

DMP au în covîrşitoarea majoritate a cazurilor un caracter familial, cu modalităţi de transmitere variabile; punctul de vedere actual, fundamentat pe studii sistematice ale tuturor membrilor de familie, acreditează opinia, pînă acum intuitivă, că incidenţa cazurilor sporadice este mult mai mică decît cea indicată de statisticile deceniului al V-lea.

7.1. Tabloul clinic al DMP

Simptomatologia generală a DMP constă din intricarea unor simptome descrise de bolnav cu semne obiective relevate de examenul neurologic.

Deficitul de forţă musculară este primul simptom sesizat mai adesea de anturaj, mai rar de către bolnav, cu ocazia solicitărilor particulare ale unor anumite grupe musculare.

Afectarea musculaturii proximale este trădată de dificultatea de a urca scările, de a alerga, de a se pieptăna sau de a se rade. La copii, comportamentul ludic este influenţat. Aceşti copii „simt“ ceva anormal, care-i clasează mereu „la coadă“ şi în scurt timp le induce un comportament general definit ca retras, „sălbatec“, „bleg“, în orice caz suspect pentru vîrsta lor. Explicaţia reală a acestui egocentrism de condiţie fizică devine aparentă în următorii ani sau imediat, în urma unui examen EMG sau enzimologic.

În DMP distale, individul contează ca un inabil, un „stîngaci“: scapă obiectele, are dificultăţi la ope-

Scanned with OKEN Scanner

raţii care cer o oarecare forţă: manevrarea unei foarfeci, execuţii instrumentale, croşetat.

Indiferent de zona de debut, proximală sau distală, deficitul motor are tendinţa de a se extinde spre grupele musculare neafectate. Nu există condiţii exogene care să influenţeze demonstrabil ritmul de generalizare.

Mersul devine progresiv obositor, iar fuga dificilă, apoi imposibilă; căderile devin cotidiene, ridicările anevoioase, recurgîndu-se la manevra hamalului (Gowers), miopaticul „cătărîndu-se pe sine însuşi". Mersul acestor bolnavi a fost comparat cu mersul unei răţuşte. În final ridicarea devine imposibilă, mersul digitigrad cu o lordoză foarte vizibilă şi inexorabil se ajunge la imobilizare.

Imobilizarea antrenează rapid retracţii tendinoase la nivelul articulaţiilor coatelor şi genunchilor; succesiv se instalează retracţii şi la nivelul plantei, fixată în adducţie, într-o atitudine şi un contur simulînd piciorul tip Friedreich.

În DMP cu debut proximal mişcările distale rămîn mult timp posibile; în formele distale din contră, surprinde în primul moment contrastul dintre forţa proximală şi deficitul distal.

Musculatura inervată de nervii cranieni este în general respectată cu excepţia DMP facioscapulohumerală. Afectarea muşchilor extrinseci ai globului ocular este caracteristică oftalmoplegiei externe. Musculatura respiratorie, exceptînd pînă în stadiile tardive ale evoluţiei diafragmul, este progresiv interesată, antrenînd o insuficienţă ventilatorie extrapulmonară care facilitează grefarea intercurenţelor pulmonare. Parafrazînd o sentinţă clasică, se poate afirma că aceşti bolnavi trăiesc ca miopatici şi mor ca pulmonari.

Cardiomiopatia distrofică este aproape constantă în DMP Duchenne, dar rămîne multă vreme doar o realitate ECG; manifestările clinice sînt rare datorită imobilizării care reduce sensibil solicitarea cardiacă şi, într-un fel, insuficienţa muşchiului scheletic absolvă miocardul.

Nu există date certe asupra interesării musculaturii netede în DMP, deşi coexistenţa acestor afecţiuni cu megacolonul şi incidenţa mărită a dilataţiei gastrice acute la aceşti bolnavi o sugerează.

Semnele obiective relevate de examenul neurologic sînt sugestive.

Amiotrofiile sînt simetrice, progresive, indolore, fără fasciculaţii. Muşchiul are adesea o consistenţă dură, în ciuda impresiei de hipotonie, iar cu timpul se transformă într-o coardă tensionată aproape de consistenţă tendinoasă; fenomenul este foarte evident la nivelul muşchiului biceps brahial.

Forţa musculară şi tonusul diminuează progresiv, paralel cu progresivitatea amiotrofiilor.

Hipertrofia moleţilor este un caracter fenotipic evident şi relativ constant în formele X-recesive, dar nu reprezintă o trăsătură specifică şi exclusivă. Hipertrofia a fost descrisă şi în DMP de centură, în amiotrofia spinală Kugelberg-Welander şi chiar în afecţiuni musculare nedegenerative (cisticercoza). Caracterul ei tranzitoriu, cu expresivitate maximă în perioada floridă a afecţiunii, dispariţia sa ulterioară şi abolirea după denervare (167), sugerează că hipertrofia reprezintă efectul unor anumite condiţii biomecanice, şi mai puţin un caracter genetic condiţionat (162). Este impresionant cum un asemenea copil cu gambe de fotbalist

Scanned with OKEN Scanner

trebuie susţinut pentru minime deplasări.

Hipertrofia limbii a fost semnalată în DMP Duchenne, producînd uneori dificultăţi de pronunţare ale labialelor.

Reflexele osteotendinoase diminuează progresiv pînă la abolire; reflexele ideomusculare au aceeaşi evoluţie.

7.1.1. DMP X-recesivă Duchenne

Este cea mai frecventă dintre DMP, incidenţa sa fiind de ordinul $33 \cdot 10^{-5}$, cifră raportată la numărul de nou-născuţi vii de sex masculin; prevalenţa este de aproximativ $2{,}8 \cdot 10^{-5}$ (76).

Particularităţile clinico-genetice definitorii ale DMP Duchenne sînt următoarele:

— expresivitate la sexul masculin, cu debut între 3 şi 5 ani;

— transmisie recesivă legată de sex, cu penetranţă completă, lipsind cazurile abortive. Rata mutaţională discutabilă este de ordinul 10^{-5}—10^{-6}.

— interesare simetrică şi selectivă a musculaturii pelviene, urmată de extindere la nivel scapular, cu tendinţă de distalizare;

— hipertrofii tranzitorii ale moleţilor şi chiar ale altor grupe musculare;

— deformări scheletice şi retracţii tendinoase;

— interesare cardiacă de tip cardiomiopatic;

Fig. 7.1. — DMP X-recesivă Duchenne.

— evoluţie inexorabilă spre imobilizare.

Deznodămîntul fatal se produce prin insuficienţă respiratorie sau cardiacă, în a doua sau a treia decadă de viaţă (190).

Tabelul XIX

Clasificarea distrofiilor musculare progresive

	X-recesive	Autosomal recesive	Autosomal dominante
DMP ale UM mari	DMP Duchenne DMP Becker-Kiener	DMP de centură Fenotip Duchenne	DMP facio-scapulo-humerală
DMP ale UM mici			DMP distală DMP oculară

Simptome. Cel mai frecvent simptom, raportat la debut, sînt căderile frecvente și nemotivate. Dificultățile la fugă constituie adesea un element precoce de diagnostic. Succesiv sînt semnalate dificultăți la urcarea scărilor, utilizarea manevrei Gowers, iar băiatul prezintă un aspect fenotipic foarte caracteristic de fotbalist lordotic.

Examenul clinic neurologic. Deficitul muscular este inițial vizibil la cvadriceps, iliopsoas și gluteus; la nivelul centurii scapulare, mușchii afectați precoce sînt pectoralii și *latissimus*. Ulterior se observă o distalizare, manifestă la grupul tibial anterior, la biceps și brahioradial. În cursul evoluției sînt progresiv interesați mușchii intercostali, dar nu și diafragmul, musculatura gîtului, dar nu cea facială.

Hipertrofia moleților și macroglosia sînt frecvente.

ROT se estompează, începînd cu rotulianul, abolindu-se ulterior, cu menținerea pînă la stadiile avansate a reflexului ahilian.

Nu există semne obiective spinale și supraspinale.

Modificările scheletice debutează cu o lordoză lombară exagerată, continuă cu coxa-valga, pentru a ajunge la o scolioză severă, cu torsionarea coloanei, decalcificări și deformări scheletice grave. Deficitul muscular este cauza determinantă a modificărilor scheletice; căderile frecvente se soldează cu fracturi, iar imobilizarea în aparat gipsat poate determina imobilizarea definitivă a bolnavului.

Cardiomiopatia distrofică reprezintă probabil un element constant; moartea subită este totuși mai frecventă decît insuficiența cardiacă cronică.

ECG evidențiază o tahicardie, dar ceea ce apare mai caracteristic este faptul că în V_1 suma algebrică a undelor Q și R depășește semnificativ limitele normale. Totuși existența unei cardiomiopatii caracteristice DMP Duchenne, așa cum în mod exagerat s-a pretins, este dubitabilă.

Modificările psihice. S-a pretins (19 a) că întîrzierea mintală manifestă o incidență mult mai mare la băieții afectați de DMP Duchenne decît la populația generală. În diferite serii QI varia între 70—85, considerîndu-se că aproximativ o treime din acești bolnavi au valori sub 75.

Aceste concluzii nu înlătură însă unele interogative și anume:

— Există relații între afecțiunea musculară și deficitul mintal, în sensul unei condiționări comune printr-o genă pleiomorfă? Răspunsul este categoric negativ, el fiind bazat pe studiile psihostatistice, cît și pe cele morfologice (62).

— Aceste modificări psihice nu exprimă, în fond, efectul izolării impuse acestor copii de invaliditatea lor și de starea reactivă la această invaliditate? Ipoteza pare mult mai verosimilă decît oricare alta.

Sedentarismul obligat și modificările psihice ale acestor copii predispun spre obezitate. Nu este deloc exagerat să se afirme că o creștere ponderală de un kg poate reduce cu un an perioada de mobilitate; supravegherea creșterii ponderale se impune deci, cu atît mai mult cu cît nu există motive endocrine care să o facă inevitabilă.

7.1.2. DMP X-recesivă benignă Becker-Kiener

Caracteristicile definitorii ale acestei entități sînt următoarele:

— debutul între 5 și 25 de ani;

— posibilitatea de transmitere de la individul afectat, prin ficele sale vectoare, nepoţilor săi;

— evoluţia mult mai lentă, de cel puţin 20 de ani, fără contracturi, deformări şi fără a influenţa sensibil durata medie de viaţă;

— absenţa cardiomiopatiei;

— hipertrofii persistente ale moleţilor.

S-au descris şi alte variante benigne; o familie cu interesare cardiacă şi debut tardiv, dar cu o evoluţie mai severă decît forma Becker-Kiener, ca şi forme în care simptomul principal erau retracţiile tendinoase, lipsind în schimb hipertrofia. Detalii asupra acestor aspecte sînt prezentate în capitolul de genetică.

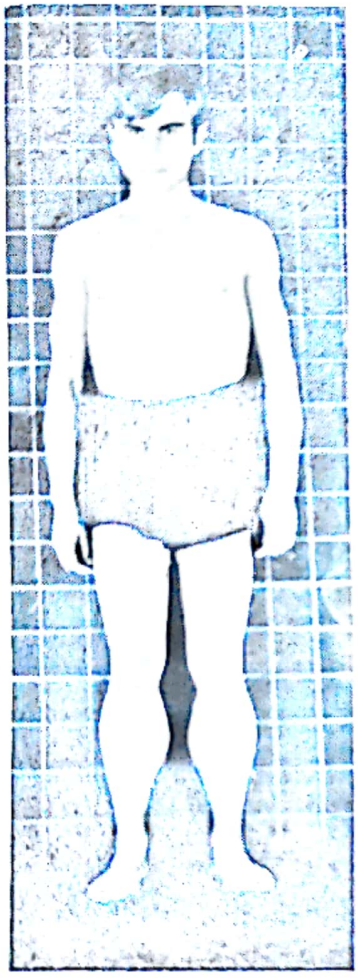


Fig. 7.2. — DMP X-recesivă Becker-Kiener.

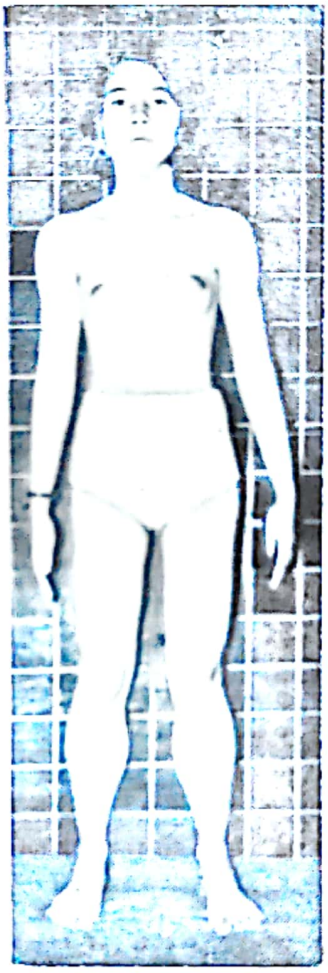


Fig. 7.3. — DMP fenotip Duchenne la sexul feminin.

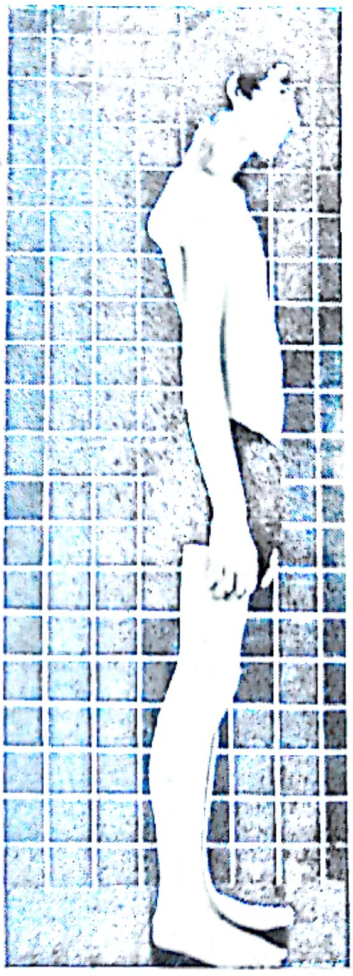


Fig. 7.4. — DMP de centură.

7.1.3. Fenotipul Duchenne la sexul feminin

Apariţia unei DMP Duchenne la sexul feminin, eliminînd fenocopiile, este posibilă în următoarele circumstanţe:

— bolnava este descendenta unui distrofic şi a unei vectoare;

— în sindromul Turner X'O;
— dublă mutație de tipul X'X'.

Toate aceste eventualități sînt extrem de rare și vor fi detaliate în cadrul considerațiilor de genetică.

Situația vectoarelor simptomatice este un alt caz particular.

7.1.4. DMP cu transmisie autosom-recesivă la copil

S-a afirmat (114) că în 10% din cazuri fenotipul Duchenne este determinat autosom-recesiv. Probabil acestui grup îi aparțin cazurile manifeste la persoanele de sex feminin. Dintre numeroasele cazuri pretinse ca avînd un caracter autosom-recesiv raportate pînă în prezent, doar puține pot fi luate în considerare (76, 100, 162). Pe de altă parte, Penn și colab., (1970), fără a nega posibilitatea fenotipului Duchenne la fete, neagă existența unei asemenea situații la femei cu cariotip normal, considerînd că acest tip de DMP este o afecțiune distinctă. Ea este fenotipic similară DMP Duchenne, dar mult mai benignă, evoluția între 12 și 44 de ani (100), manifestînd deci o expresivitate de o heterogenitate incompatibilă cu tipul Duchenne. Afectarea cardiacă este de asemenea excepțională (100). CPK serică manifestă creșteri moderate, dar în stadiile preclinice valorile pot fi foarte crescute (100, 162).

7.1.5. DMP de centură

Conform definiției lui Walton (1962), această formă se caracterizează prin:

— expresivitate la ambele sexe prin transmisie autosom-recesivă, rar dominantă; există un numeros contingent de cazuri sporadice;

— debutul în a doua sau a treia decadă de viață sau chiar mai tîrziu;

— musculatura centurilor scapulară sau pelviană este inițial afectată, fără o anumită ordine preferențială;

— hipertrofiile musculare sînt rare;

— severitatea și ritmul progresivității sînt variabile, dar deficitul motor este în general grav după 20 de ani de evoluție.

Durata de viață este sensibil influențată;

— cazurile abortive sînt rare, dar posibile.

Simptomatologia clinică. Aspectul clinic este destul de apropiat de cel al DMP Duchenne, variind în funcție de grupul muscular inițial afectat și mai ales de ritmul mult mai lent de progresivitate.

Evoluția naturală a bolii este foarte variabilă. Se consideră că prognosticul este mai favorabil în cazurile cu debut scapular, înregistrîndu-se uneori o oprire a evoluției pe perioade de ani; alteori deficitul motor este limitat la grupele inițial afectate, pentru perioade de pînă la 20 de ani.

Debutul pelvian se soldează mai rapid cu un deficit motor evident, iar interesarea scapulară survine relativ precoce.

Mușchii frecvent afectați la nivelul centurii scapulare sînt trapezul, mușchii rotunzi și porțiunea sternală a marelui pectoral; în timpul II, sînt afectați succesiv bicepsul, brahioradialul, porțiunea claviculară a pectoralului și uneori tricepsul. Trebuie menționat ca un fenomen de distalizare, interesarea relativ precoce a extensorilor mîinii și ai degetelor, contrastînd cu conser-

Scanned with OKEN Scanner

varea flexorilor. Deltoidul este multă vreme cruțat.

La centura pelviană, cvadricepsul, croitorul și mușchii abductori sînt primii afectați; adesea vastul medial este compromis, contrastînd cu vastul lateral respectat.

Musculatura lojii tibiale anterioare și mușchii peroneali sînt implicați în procesul patologic, în timp ce gemenii sînt respectați. Uneori, cel puțin la debut, există o oarecare asimetrie în interesarea diverselor grupe musculare. Musculatura facială este întotdeauna respectată, dar afectarea celei latero-cervicale este posibilă.

ROT sînt diminuate sau abolite, cu excepția tricipitalului și ahilianului multă vreme conservate.

Hipertrofiile la nivelul gemenilor, vastului lateral și deltoidului survin într-o treime din cazuri. Contracturile și deformațiile scheletice sînt rare și apar după imobilizare. Interesarea cardiacă este rară și nespecifică. Inteligența este normală.

S-a vorbit la un moment dat de existența formelor fruste, dar urmărirea sistematică a evoluției (212) și examenele EMG repetate (205) au permis concluzia că aceste cazuri erau în fond foarte autentice.

7.1.6. DMP facio-scopulo-humerală

În conformitate cu criteriile formulate de Walton (1962), caracteristicile acestei forme sînt:

— expresivitate la ambele sexe prin transmisie autosom-dominantă, rareori recesivă, excepțional legată de sex;

— interesarea inițială a musculaturii feței și centurii scapulare și numai tardiv a celei pelviene;

— hipertrofia musculară, deformările scheletice și retracțiile sînt rare;

— evoluția este lentă, cazurile fruste fiind frecvente. Durata de viață este puțin influențată.

Literatura mai veche (19) a raportat cazuri familiale fără interesare facială (?!) sau cazuri cu evoluție foarte malignă, toate aparținînd probabil sindromului scapuloperonier.

Dificultăți în ceea ce privește apartenența patogenică a acestor cazuri au fost semnalate și de morfologi, care au raportat o incidență aproape egală de biopsii „miogene" și „neurogene" (93). S-a observat chiar o miopatie mitocondrială (117) sau leziuni de tip miozitic (142).

Una dintre trăsăturile cele mai caracteristice ale acestei forme o constituie frecvența cazurilor abortive (212); mulți dintre bolnavi sînt inconștienți de suferința lor limitată la cîteva grupe musculare și aproape neevolutivă.

Simptomatologia. Debutul se situează în a doua decadă, fără a se exclude o anticipație sau o retardare a sa. Rareori interesarea facială este congenitală (82). În rest nu există deosebiri față de DMP de centură cu debut scapular, cu mențiunea unei interesări precoce a mușchilor lojii tibiale anterioare.

Caracterul fenotipic distinctiv este interesarea facială, care conferă bolnavului o mimică cu totul particulară, magistral definită de semeiologia clasică prin expresii plastice ca „buză de tapir", „lagoftalmie" sau surîs „transversal". Pronunțarea labialelor devine dificilă, iar fluieratul imposibil.

Evoluția naturală a bolii. Deși recunoaște variații de la o familie

la alta şi chiar în cadrul aceleiaşi familii, se poate afirma că în anamneza aproape a fiecărui bolnav există perioade de ani fără o progresivitate aparentă. Deşi există excepţii, la majoritatea bolnavilor speranţa medie de viaţă nu este influenţată.

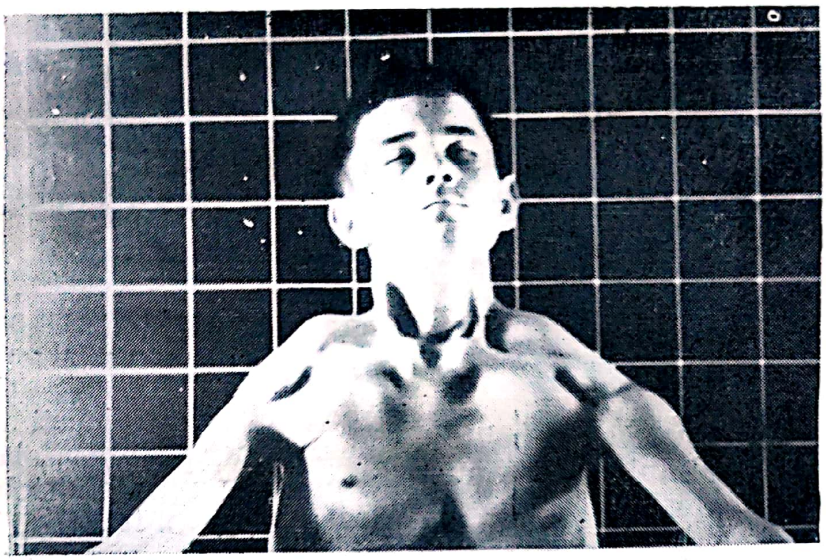


Fig. 7.5. — DMP facio-scapulo-humerală: amiotrofii marcate la nivelul centurii scapulare.

Fig. 7.5. A — DMP facio-scapulo-humerală. Facies caracteristic.

7.1.7. DMP distală

Deşi posibilitatea unei „miopatii distale" a fost intuită de Gowers (1902), prima descriere sistematică clinică şi genetică, dublată de investigaţii EMG şi biopsice, aparţine lui Welander (1951). Experienţa sa este unică: peste 250 de cazuri investigate în Suedia (217). În alte regiuni ale globului, afecţiunea pare extrem de rară.

Debutul se situează între 40 şi 60 de ani *(dystrophia musculorum tarda hereditaria)*, interesînd iniţial muşchii mici ai mîinii şi musculatura gambei, procesul patologic manifestînd o atenuată tendinţă de proximalizare.

Conceptul de afecţiune miogenă a fost serios fundamentat de studiul atent al unei familii britanice, realizat de Sumner şi colab. (1971).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 7.6. — DMP (oculo-) distală.

Fig. 7.7. — Biopsie musculară „miogenă" — DMP Duchenne (Van Gieson).

Fig. 7.8. — Biopsie musculară: reactivitatea enzimatică cantonată predominant subsarcolemic în fibrele mari. DMP Duchenne (NADHTR).

Fig. 7.7.

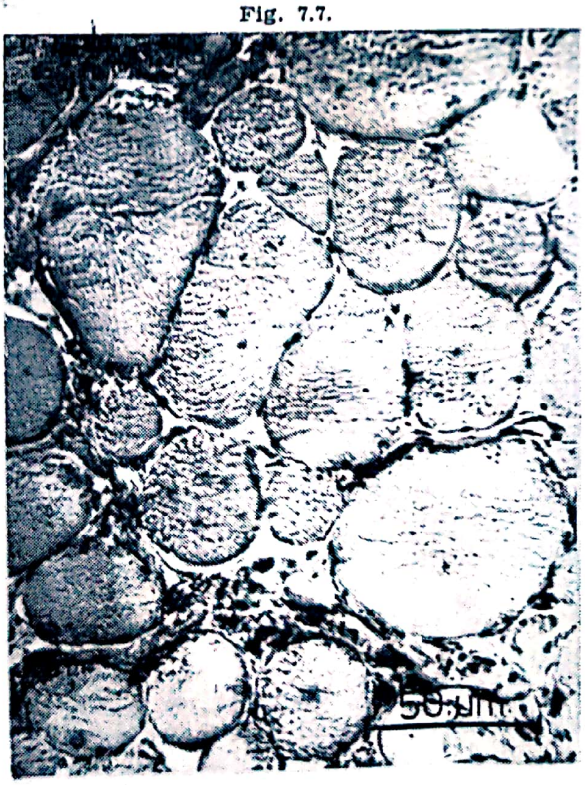
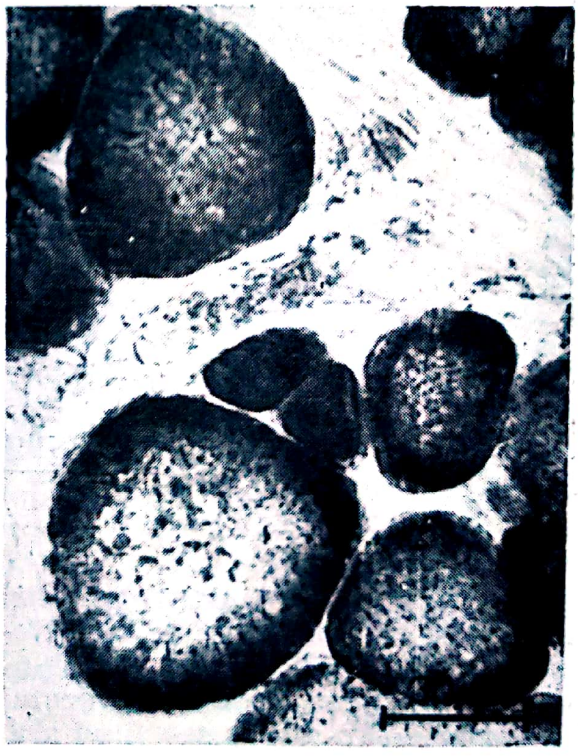


Fig. 7.8.



Evoluţia este foarte benignă; cazurile maligne sînt expresia homozigotismului pentru gena dominantă (217).

Biemond (1955) a descris echivalentul juvenil al formei Welander. Afecţiunea debutează după vîrsta de 2 ani, evoluînd lent şi manifestînd adesea lungi perioade staţionare.

Asupra fondului distrofic al acestei forme juvenile s-au exprimat unele rezerve (213), în special datorită semnalării unui caz cu atrofie T_1 (204).

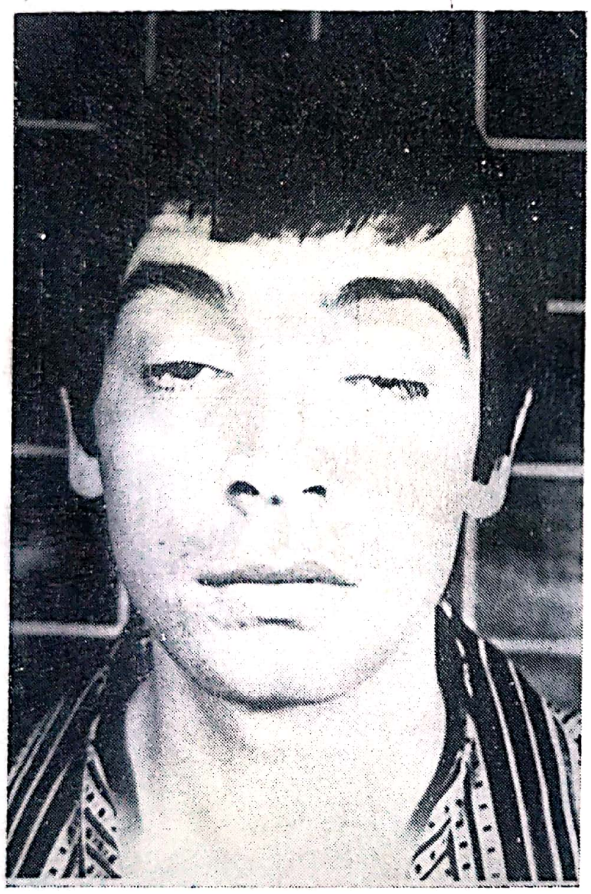


Fig. 7.9. — DMP oculară.

Edström (1975) relevă ca particularităţi ale DMP distale tip Welander o atrofie selectivă T_1 şi o tendinţă de nediferenţiere a mozaicului muscular, ATP-aza bazică fiind slab reversibilizată de preincubaţia acidă (61 a).

Într-un studiu histochimic şi ultrastructural atent s-a precizat (122 a) pe de o parte absenţa oricăror elemente denervative, iar pe de altă parte abundenţa leziunilor degenerative granulare în cazurile familiale de DMP distală, în contrast cu absenţa acestora în cazurile sporadice.

Afecţiunea este dominantă.

7.1.8. DMP oculară

Interesarea cu totul excepţională a musculaturii extrinsece a globului ocular în DMP a sugerat imediat lui Kiloh şi Nevin (1951) posibilitatea existenţei unei forme particulare de DMP, pe care au individualizat-o sub numele de „miopatie oculară".

În accepţiunea iniţială (109), afecţiunea se caracteriza prin:

— interesarea exclusivă a musculaturii oculare (oftalmoplegie externă progresivă);

— debutul la orice vîrstă;

— biopsia musculară „miogenă";

— absenţa miasteniei, semnalîndu-se totuşi o hipersensibilitate la curara, neinfluenţată de anticolinesterazice (173).

Conceptul iniţial de afecţiune miogenă părea confirmat de studiul autopsic al unor cazuri, ocazie cu care se confirma, pe de o parte, caracterul „miogen" al leziunilor musculare şi se excludea, pe de altă parte, posibilitatea unei leziuni a nucleilor oculomotori bulbo-pontini (41, 173).

Fapte acumulate ulterior au complicat însă situaţia nosologică a afecţiunii. S-a semnalat că oftalmoplegia externă era asociată cu simptome de neuron motor central şi cu

retinita pigmentară atipică, cu o frecvenţă care excludea o simplă coincidenţă (107), situaţie pe care Drachman (1968) a definit-o foarte sugestiv „oftalmoplegie plus".

Indiscutabil, combinaţia cea mai caracteristică este oftalmoplegia + + degenerescenţă pigmentară a retinei (101, 220) la care se pot asocia nanismul, blocul atrioventricular, uneori cu sindrom Adams-Stockes, ataxie cerebeloasă progresivă, spasticitate, demenţă şi hiperalbuminorahie, conturînd astfel sindromul Kearns-Sayre.

Acest complex simptomatic, de incidenţă aparent sporadică (s-au semnalat şi cazuri dominante) şi de o structură futuristică, justifică unele consideraţii şi anume:

— analogiile fenotipice cu sindromul Refsum sau cu boala Bassen-Kornzweig sugerează existenţa unui defect metabolic ca numitor comun al întregii simptomatologii;

— coexistenţa a numeroase simptome din sfera neuronului motor central face foarte plauzibilă originea nucleară a oftalmoplegiei. Această eventualitate a fost verificată necropsic atît într-un caz asociat cu atrofia musculară spinală Kugelberg-Welander (2), cît şi în altul în care s-a consemnat o encefalopatie spongiformă (46, 47).

Totuşi, în raportul princeps, Kearns şi Sayre (1958) nu găsesc mai mult decît leziuni vacuolare în celulele nucleilor lenticulari. În schimb, s-a semnalat asocierea „oftalmoplegiei plus" cu forma distală Biemond (184) şi cu DMP facioscapulo-humerală (121). În această situaţie nu se poate conclule dacă „oftalmoplegia plus" este consecinţa unei denervări, sau doar expresia la nivel muscular a unui defect metabolic general.

Existenţa unor modificări histoenzimatice particulare, constînd din aglomerarea periferică a mitocondriilor cu acumulare excesivă de lipide (fibre ragged-red), observate în fibra musculară (147) şi regăsite în cerebel (187), pledează pentru cea de a doua alternativă.

Interpretarea biopsiilor din musculatura extrinsecă a globului ocular pune probleme deosebite din cauza particularităţilor structurale şi reactive ale muşchilor oculari. Este unanim acceptat că leziunile denervative sînt practic nediferenţiabile de cele distrofice, cu care probabil se intrică (32).

Studiul electronomicroscopic (71, 111, 221) a atestat normalitatea inervaţiei muşchilor extraoculari, conchizînd pentru originea distrofică a afecţiunii.

Interpretarea EMG a muşchilor oculari este şi mai dificilă din cauza tendinţei fiziologice a acestora de a realiza interferenţa. Diferenţierea între traseul miogen şi cel normal este practic exclusă, ţinînd cont că PUM în aceşti muşchi au în mod normal o durată proprie redusă. Totuşi, un traseu interferenţial în contextul unei oftalmoplegii parţiale este foarte sugestiv pentru o suferinţă miogenă, în schimb, un traseu care nu realizează interferenţa este pledant pentru denervare.

7.1.9. DMP oculo-faringiană

Victor şi colab. (1962) au susţinut pentru prima dată individualitatea acestei forme faţă de miopatia oculară, pe baza următoarelor criterii diferenţiale:

— debutul în a patra decadă de viaţă;

— oftalmoplegie externă progresivă şi disfagie;

Scanned with OKEN Scanner

— transmisie autosom-dominantă cu penetranţă masivă în populaţia canadiană de origine franceză (13).

Forma oculo-faringiană nu este niciodată implicată în sindromul Kearns-Sayre; s-au semnalat însă unele interferenţe cu spectrul simptomatic al distrofiei miotonice: anomalii ale imunoglobulinelor, constînd în creşterea concentraţiei serice a IgG (32), atrofie gonadică şi leziuni ale musculaturii netede (180).

Majoritatea cazurilor au fost semnalate la persoane în vîrstă (32, 161, 188, 198), afecţiunea fiind încadrată de unii autori (78, 118) între miopatiile tardive.

În afara familiilor canadiene se mai cunosc alte 15 familii (32).

Biopsia musculară (119, 215), ca şi EMG (198) converg spre un determinism miogen al afecţiunii.

Studiul microscopic al musculaturii laringiene şi esofagiene (214, 216) prelevată biopsic a demonstrat aspecte distrofice tipice şi respectarea musculaturii netede. S-a remarcat frecvenţa asocierii miopatiei oculo-faringiene cu cancerul de stomac la populaţia hispano-americană (polimiozită paraneoplazică). În cazurile autopsiate (168, 185), leziunile erau limitate la musculatura limbii, a faringelui, la muşchii extraoculari şi muşchii mici ai mîinii.

Diagnosticul diferenţial trebuie să ia în considerare tireotoxicoza şi miopatia tireotoxică, miastenia (186) şi oftalmoplegia exoftalmică condiţionată de acţiunea LATS *(long acting thyroid stimulator).*

7.1.10. DMP congenitale

Înainte de toate se impune o precizare terminologică, pentru a evita confuzia şi echivocul. Termenul de DMP congenitală a fost atribuit acelor cazuri de DMP certe, cu caracter congenital; ele constituie un grup încadrabil în categoria mai largă şi mai generală a miopatiilor congenitale (68, 80, 166). Formal DMP identificate enzimatic foarte precoce nu aparţin formelor congenitale (20). Aşa-zisa miatonie Oppenheim, categorie nosologică fictivă, a reprezentat unul din numeroasele aspecte ale acestui grup nosologic atît de eterogen.

Teoretic şi cel puţin din punct de vedere genetic şi, implicit, metabolic, totalitatea DMP sînt congenitale.

Dintre formele particulare de DMP congenitală, a căror semnificaţie rămîne obscură şi a căror apartenenţă la acest grup reprezintă adesea o soluţie de necesitate, *tipul Fukuyama* merită o menţiune aparte (72). Tabloul clinic este caracterizat prin hipotonie congenitală, evidentă şi la musculatura facială, retracţii tendinoase, oligofrenie şi, frecvent, convulsii febrile sau afebrile. Afecţiunea a fost semnalată aproape exclusiv la populaţia japoneză.

EMG este miogenă. Studiul ultrastructural al muşchiului vizualizează întreruperea sau absenţa benzii Z, omogenizarea structurii mitocondriale, proliferarea RS şi, aspect mai particular, penetrarea prin sarcolemă a fibrilelor de colagen (146).

Evoluţia ulterioară a acestor cazuri este foarte diferită: evoluţia benignă sau malignă este la fel de probabilă (38), fără ca vreun criteriu morfologic (206) sau biochimic (8, 68, 174) să o poată anticipa. Un caz autopsiat a permis excluderea afectării nevraxiale (191).

Sindromul Cornelia de Lange şi miopatia congenitală benignă Batten-Turner, ilustrează de asemenea

două alternative evolutive (203). Forma Batten-Turner este benignă, constituind de fapt un exemplu de retardare motorie lent reversibilă. Modificările histologice şi cadrul enzimatic plasmatic sînt nemodificate.

Tipul de Lange se caracterizează printr-o hipotonie generalizată, în special a musculaturii gîtului şi feţei, acompaniată de un deficit motor grav. Aspectul histologic al biopsiei musculare şi EMG au fost interpretate ca miogene.

Evoluţia este lentă, dar interesarea musculaturii respiratorii reduce durata de viaţă (49).

Poziţia nosologică şi substratul patogen al *hipotoniei congenitale benigne tip Walton* rămîn încă obscure (211). S-a incriminat o întîrziere a mielinizării circuitului γ.

O variantă de DMP congenitală cu simptoame miastenice, dar fără a se putea confirma un defect sinaptic propriu-zis, a fost raportată de Walton şi colab (1956).

Hipotonia generalizată severă cu aminoacidurie selectivă (ornitină, lizină, cistină şi arginină), reversibilă pînă în jurul vîrstei de 3 ani (39) şi o variantă caracterizată prin oftalmoplegie, hipotonie şi aminoacidurie (95) sînt două complexe sindromatice cu caracter congenital, tributare probabil unor defecte polialelice.

S-au raportat DMP congenitale distale (87), dintre care o familie cu anomalii mitocondriale (117).

Studiul morfologic, inclusiv cel ultrastructural al cîtorva cazuri de DMP congenitală (51, 81), nu a semnalat aspecte distincte faţă de cele general cunoscute în muşchiul distrofic, cu excepţia unei hiperplazii conjunctive interstiţiale, surprinzătoare tocmai prin intensitatea sa la o vîrstă atît de precoce.

7.2. Diagnosticul paraclinic al DMP

Modificările paraclinice sînt de o valoare inestimabilă în diagnosticul DMP, în special în cazurile preclinice sau, din contră, în cele foarte avansate.

7.2.1. Enzimograma serică

Modificările enzimogramei serice sînt foarte caracteristice. Aldolazemia (192) şi CPK (44, 53, 61, 87, 88, 108) cresc mai mult sau mai puţin semnificativ, în funcţie de forma clinică: creşteri masive (depăşind de cîteva zeci de ori valorile normale) se înregistrează în DMP Duchenne; modificările sînt minime în forma facio-scapulo-humerală Landouzy-Dejerine şi nule în DMP oculară. Există variaţii în raport cu momentul evoluţiei (59): creşterile sînt maxime în stadiile preclinic şi florid, enzimograma tinzînd spre normalizare în cazurile cu amiotrofii avansate. De menţionat că în DMP Duchenne diminuarea deperdiţiei enzimatice nu înseamnă o ameliorare a procesului muscular, ci mai degrabă o epuizare a sursei de enzime.

Creşterile activităţilor enzimatice vizează exclusiv enzimele de origine sarcoplasmatică (200), studiile izoenzimologice certificînd originea lor musculară (105). Deperdiţia enzimatică poate fi influenţată de factori farmacodinamici cu acţiune asupra permeabilităţii de membrană (37).

Modificările CFK sînt relativ specifice, fiind semnalate, în afara

DMP, doar în infarctul miocardic şi în hipertiroidism (59). Efortul muscular poate determina creşteri moderate ale activităţii CPK serice (19 a). Recent s-a semnalat acelaşi fenomen la indivizii cu o masă musculară foarte dezvoltată (75).

7.2.2. Morfopatologia muşchiului distrofic

Biopsia musculară este o metodă de elecţie în diagnosticul DMP, ea putînd tranşa de multe ori litigii diagnostice deşi nu dispune de criterii absolut specifice pentru a confirma fondul miogen al leziunii şi, cu atît mai puţin, pentru a diferenţia (92), numai pe considerente morfologice, diversele forme clinico-genetice de DMP. Din acest motiv, descrierea leziunilor morfologice va fi prezentată în ansamblu, menţionînd doar unele aspecte particulare care ar putea contribui la ameliorarea formulei diagnostice.

7.2.2.1. Histologie şi histoenzimologie

Modificările dimensionale ale fibrelor: coeficientul de dispersie al diametrelor fibrelor musculare depăşeşte evident limitele normale (60, 165), deşi media rămîne în general normală. Hipertrofia fibrelor poate atinge uneori valori extreme, depăşind 250 µm, în special în DMP de centură.

Nu există o afectare particulară a unui anumit tip de fibră, deşi s-a menţionat proporţia crescută a fibrelor T_{2B} în DMP Becker-Kiener (60), iar uneori absenţa T_{2A} în DMP Duchenne (65).

Termenul pseudohipertrofie este considerat actualmente depăşit, deoarece hipertrofia este reală, probabil ca rezultat al suprasolicitării. Hipertrofia este asociată adesea cu nuclei centrali şi cu creşterea densităţii populaţiei de miofibrile. *Splitting*-urile frecvente în contextul hipertrofiei se pot explica fie prin invazia fibrei hipertrofice de către septuri conjunctive cu nucleii lor, fie considerîndu-le un stadiu final al regenerării, în care miotubii şi noile fibre formate derivă dintr-un unic rest muscular în regenerare, ceea ce pe secţiuni longitudinale determină un aspect ramificat. *Splitting*-ul este o cauză a variabilităţii diametrelor (99).

Compoziţia mozaicului muscular. Preponderenţa T_1 şi apariţia fibrelor T_{2C} în detrimentul fibrelor T_{2B} caracterizează DMP Duchenne (60). Gradul de diferenţiere al mozaicului muscular este uneori precar, probabil din cauza prezenţei populaţiei T_{2C}. În aceeaşi afecţiune s-a notat reducerea populaţiei T_{2A} (11, 14) şi creşterea concomitentă a proporţiei fibrelor T_1 (26, 169). Uneori populaţia T_{2A} este complet absentă în DMP Duchenne (65); din contră, în DMP de centură, T_{2A} reprezintă tipul dominant, iar fibrele T_{2B} pot lipsi.

Interconversiunile între tipurile de fibră sînt probabile, deşi conversiunea T_{2A} în T_1 reprezintă un proces foarte complex.

Este evident procesul de translaţie metabolică de la tipul glicolitic spre cel oxidativ în DMP Duchenne, proces evident histoenzimatic şi corelabil cu parametrii modificaţi consensual ai secusei în acest muşchi (30).

Modificări nucleare. Modificările poziţiei nucleilor sînt frecvente în special în fibrele bazofile. Axializarea este foarte evidentă în DMP de centură şi mult mai estompată în

Scanned with OKEN Scanner

tipul Duchenne, pentru a lipsi aproape complet în DMP facio-scapulo-humerală.

Modificări arhitecturale: prezența fibrelor „cariate" *(moth-eaten)* și a dezorganizărilor spiralate *(whorled)* sînt frecvente în DMP de centură fiind observate în peste 50% din biopsii. Ele apar mai frecvent în populația de fibre mici aparent T_1.

Fibrele „lobulate" sînt caracterizate prin prezența unor zone extinse ocupate de sarcoplasmă, insinuată printre miofibrile. Ele se disting de masele sarcoplasmatice, plasate periferic, asociate adesea cu inele striate *(ring)* și avînd o suprafață mult mai mare. Au fost semnalate deosebit de frecvent în DMP facio-scapulo-humerală (16).

Ring-urile sînt de asemenea aparții comune (20% din biopsiile de DMP).

Necroza hialină este un element constant în DMP Duchenne (36), asociată destul de constant și cu fagocitoza fibrelor afectate. Acumularea unui material cristalin, colorat în roșu de metodele tricromice și în albastru de hematoxilină-eozină, a fost menționată în special în forma oculo-faringiană (60).

Splitting-ul, considerat caracteristic mușchiului distrofic, se observă surprinzător de rar în DMP Duchenne.

Competiția degenerare-regenerare reprezintă probabil un aspect fundamental în mușchiul distrofic.

Regenerarea este atestată de existența unor mici grupuri de fibre bazofile. Fenomenele regenerative, aparente în stadiile inițiale ale DMP Duchenne sînt destul de estompate în evoluția ulterioară și în alte forme de DMP (124). Regenerarea este adesea „embrionară", constînd în formare de mioblaști în segmentele de fibre necrotice, care se divid prin mitoză și fuzionează într-un sincițiu multinuclear.

Regenerarea a fost observată și la extremitățile lezate ale fibrelor (regenerare în continuitate).

Fibrele în regenerare manifestă o hiperactivitate pentru enzimele oxidative (65), cu excepția SDH. Regenerarea în DMP este adesea compromisă de leziunile degenerative (125).

Capacitatea de regenerare a mușchiului distrofic, contestată multă vreme, a fost indiscutabil demonstrată prin biopsii repetate, în care s-au observat mitoze frecvente în ziua a patra și miotubi constituiți în ziua a șaptea (208). Acest experiment ar fi fost și mai informativ dacă autorii ar fi menționat mai exact apartenența clinico-genetică a celor 11 cazuri investigate.

Reacția interstițială. Infiltratul celular polimorf este foarte evident în DMP facio-scapulo-humerală, în contrast cu fibroza puțin extinsă; relațiile se inversează în DMP Duchenne (25, 143).

Caracterul metaplazic al reacției interstițiale nu e demonstrat (139).

Milhorat și colab. (1966) conclud asupra etapizării lezionale în DMP Duchenne, definind trei stadii:

Stadiul precoce, infraclinic, caracterizat prin degenerescența hialină a parenchimului muscular, eficient contracarată de fenomene regenerative evidente. Tabloul histopatologic de DMP este constituit foarte precoce (91, 154). Bradley și colab. (1972) au confirmat acest fapt într-o biopsie obținută de la un sugar de 17 zile, care la 3 ani a prezentat un tablou clinic florid de DMP Duchenne.

Stadiul intermediar, corespunzător manifestărilor fenotipice plenare,

Scanned with OKEN Scanner

oferă un aspect microscopic dominat de inegalitatea de diametru a fibrelor, manifestările degenerative sau regenerative fiind minime.

Stadiul final coincide cu o depopulare masivă a parenchimului, fibrele restante prezentînd leziuni variate.

O realitate constantă, dar insuficient explicată, este integritatea fusului neuromuscular în contextul leziunilor extrafuzale avansate (55, 115, 151).

7.2.2.2. Microscopia electronică

Modificările ultrastructurale în mușchiul distrofic sînt foarte variate, dar lipsite de specificitate (65, 66, 79, 116, 122, 139, 153).

Inițial este afectată banda I, contrastînd cu rezistența benzii Z. Diverse modificări structurale ale materialului miofibrilar (dezorganizări, ale orientării miofilamentelor, formare de corpi filamentoși, de *ring*-uri etc.) sînt apariții foarte frecvente, dar mai tardive, paralel cu intensificarea activității lizozomale.

Degenerarea mitocondriilor pînă la formarea de figuri mielinice, creșterea cantității de glicogen și proliferarea RS și a sistemului transversal sînt de asemenea de observație curentă (35).

Degenerarea veziculară a RS apare precoce (159).

O atenție deosebită s-a acordat studiului ultrastructural al sarcolemei, în legătură cu fenomenul de deperdiție enzimatică. Membrana plasmatică apare uneori subțiată, dar pînă în ultimul timp nu s-au putut pune în evidență soluții de continuitate. Recent, au fost observate (138) totuși întreruperi sau chiar absența membranei plasmatice, la nivelul zonelor superficiale de leziune, chiar în afara zonelor de necroză. Comunicarea cu spațiul extracelular prin aceste soluții de continuitate a fost clar evidențiată cu ajutorul peroxidazei, care se insinuează prin aceste spații. Autorii acestei observații consideră sarcolema ca sediul unor leziuni foarte precoce. Rezultate similare au fost raportate în urma studiilor efectuate pe mușchi provenit de la șoareci afectați de DMP ereditară Bar Harbor dy/dy (60).

Într-un studiu ultrastructural cu o tehnică particulară (scaning), a membranei hematiilor bolnavilor cu DMP Duchenne s-a observat o densitate mai mare a stomatocitelor (137).

7.2.2.3. Miopatie în neuropatie și neuropatie în miopatie

Studii histologice mai vechi (4, 79, 165) acreditaseră ideea existenței unor criterii diferențiale cu valoare aproape absolută între morfopatologia mușchiului distrofic și a celui denervat. Ulterior însă, literatura a consemnat din ce în ce mai frecvent inconsecvențe, ceea ce a pus sub semnul întrebării fie valabilitatea acestor criterii, fie realitatea diferențelor morfologice între distrofie și denervare (15, 18, 22, 94, 213).

Modificări de tip miopatic în mușchiul denervat au fost demonstrate în mod neîndoielnic (3, 56, 141). În replică, Dastur și Razzak (1973) relevă, într-o proporție importantă de biopsii musculare provenind de la bolnavi distrofici, aspecte sugestive pentru denervare, de tipul atrofiilor insulare și mozaicurilor musculare decompensate cu grupaje.

Actualmente se consideră că amiotrofiile vechi tind să ajungă la o formulă structurală identică, indi-

Scanned with OKEN Scanner

ferent de cauzalitatea lor. În această situație, diferențierea „miogen-neurogen" este imposibilă (24, 42). Coroborarea cu datele EMG nu este întotdeauna utilă, deoarece în unele cazuri de DMP s-a putut stabili o corelație între *splitting* și fibrilația electrică (51).

Splitting-ul fibrelor target a fost interpretat de Schmitt (1977) ca un semn „miopatic" în ansamblul efectelor denervării.

7.2.3. EMG

ABS este cu totul excepțională în DMP. Activitatea repetitivă de tip miotonic este prezentă în circa 4% din cazuri.

Elementele caracteristice ale EMG în DMP sînt următoarele:

— reducerea duratei medii a PUM sub 80% din valorile normale (29);

— creșterea incidenței potențialelor polifazice la peste 12%, proporția lor atingînd uneori 60%;

— diminuarea amplitudinii maxime a PUM cu mai mult de 30%;

— interferență nemotivată cu imposibilitatea de gradare a traseelor;

— reducerea dimensiunilor TUM cu mai mult de 30% (28, 164, 215);

— gradul de sincronizare nu este modificat.

Aceste modificări se instituie progresiv și au o dinamică care reflectă evoluția leziunilor musculare

Existența unei componente tardive a PUM în DMP Duchenne a fost interpretată ca efect al unor tentative regenerative sau a fenomenului de *splitting* (51 a).

Interpretarea traseelor trebuie să țină cont de acest caracter evolutiv și de particularitățile morfologice ale mușchiului. În stadiile finale ale DMP, interferența nu mai este posibilă. Modificările de amplitudine ale PUM sînt multă vreme nemodificate în DMP facio-scapulo-humerală. Dificultăți deosebite implică interpretarea EMG mușchilor oculari, datorită particularităților morfofiziologice ale UM din constituția lor.

Studiile cu microelectrozi intracelulari au demonstrat atît în DMP Duchenne (119), cît și în distrofia murină (129), un anumit grad de depolarizare, probabil consecutiv hiperpermeabilității pentru Na^+ (32).

Parametrii microelectrofiziologici ai PNM sînt normali în DMP Duchenne, în contrast cu unele anomalii morfologice semnalate sporadic de literatură (180 a).

7.3. Patogeneza DMP

Deși bine definită din punct de vedere al geneticii mendeliene, datele de patologie moleculară disponibile nu permit încă formularea unei ipoteze patogenice convingătoare pentru DMP. Ceea ce s-a putut imagina pînă în prezent sînt doar cîteva ipoteze de lucru, de o plauzabilitate inegală, unele încercînd să generalizeze o constatare incidentală și epifenomenologică (teoria vasculară), altele manevrînd în mod partizan doar elementele favorabile, adesea furnizate de tehnici imperfecte (teoria neurală); în fine, ipoteze foarte plauzibile logic, nu dispun de confirmări experimentale suficiente (teoria miogenă).

Scanned with OKEN Scanner

7.3.1. Teoria vasculară

Cercetările asupra circulației metabolice a mușchiului care pretind o reducere a *clearance*-ului local și a fluxului sanguin, au inspirat lui Demos (1973) o ipoteză patogenică ce tinde să acrediteze posibilitatea unui metabolism anormal al catecolaminelor, constînd în oxidația lor ineficientă, în special în trombocite, supoziție dealtfel contestată de observații experimentale (148).

Promotorii ipotezei vasculare-catecolaminice invocă acumularea unor compuși catecolaminici neidentificați, evidențiați în microscopia cu fluorescență în țesutul muscular distrofic (219).

Într-o serie de experiențe recente, ale căror concluzii au fost de curînd formulate (63, 106), se subliniază analogiile dintre DMP Duchenne și leziunile musculare produse la animalul de experiență prin microembolizări sau prin administrarea de serotonină după ligatura aortei. În acest model experimental, mușchiul prezintă mici focare de necroză în teritoriul microinfarctizat, activitatea CPK serică crește, toate aceste modificări distrofico-mimetice fiind influențate de regimul metabolic al catecolaminelor.

Leziunile musculare din ischemia cronică diferă însă din multe puncte de vedere de cele observate în distrofie. Analiza morfometrică a microcirculației musculare a furnizat rezultate normale (103, 145), iar modificările fluxului sanguin nu au putut fi confirmate (21). Metabolismul catecolaminelor în DMP Duchenne pare normal, cel puțin în ceea ce privește spectrul de excreție al cataboliț lor (133).

Leziuni musculare de tip distrofic nu au fost niciodată semnalate în afecțiuni caracterizate prin cantități exsecive de catecolamine circulante (feocromocitom), deși o miopatie a fost descrisă în sindromul carcinoid (196).

Însăși interpretarea leziunilor focale este discutabilă, deoarece acestea pot exprima și o reacție regenerativă incipientă (178, 179).

Un fapt interesant, inserabil în contextul ipotezei catecolaminice, se referă la adenilciclaza musculară, care deși manifestă o activitate normală în mușchiul distrofic, în prezența epinefrinei este activată cu o intensitate de numai 30% din cea estimată prin studii farmacocinetice cu enzimă purificată (128).

Teoria vasculară a fost amplificată în contextul teoriei neurogene (7), postulîndu-se o hipersimpaticotonie, cu influențe negative asupra fluxului sanguin muscular.

7.3.2. Teoria neurogenă

Ipoteza determinismului neural al DMP își are originea în studiile asupra distrofiei murine (77, 83, 84, 85, 86, 112, 130). Demonstrarea experimentală a dependenței structurii metabolice a fibrei musculare de tipul de inervație (31), faptul că clonele celulare distrofice nu prezintă deosebiri în ceea ce privește comportamentul în cultură (192 a), precum și sesizarea unei incidențe crescute a întîrzierii mintale la copiii cu DMP Duchenne au sugerat intervenția factorului neurogen în geneza distrofiilor umane.

McComas și colab. (1971) au imaginat o nouă tehnică de determinare a numărului de UM dintr-un mușchi *in vivo*, raportînd o diminuare a populației de UM în muș-

Scanned with OKEN Scanner

chiul distrofic (131, 132), depopulare atribuită existenței unui proces lezional subletal al neuronilor motori corespondenți („*sick*" motoneuron). Autorii încearcă prin această gradare lezională să diferențieze DMP, caracterizată prin neuroni „lezați", de cadrul amiotrofiilor spinale definite de existența neuronilor „distruși", unificînd totodată aceste două categorii de afecțiuni considerate distincte din punct de vedere patogenic pînă în acel moment.

Aplicată unei largi game de afecțiuni neuromusculare, de la DMP Duchenne pînă la miopatiile endocrine, de la miotonia Thomsen pînă la glicogeneza McArdle, ultimele afecțiuni indubitabil limitate la țesutul muscular, metoda a furnizat, în mîinile promotorilor ei, întotdeauna rezultate compatibile cu denervarea. Acest exclusivism, care atribuie o condiționare neurogenă chiar și absenței miofosforilazei, a declanșat o reacție justificată.

Tehnicile moderne, morfologice și electrofiziologice, sînt apte de a diferenția afecțiunile neurogene musculare de cele miogene, pe baza unor criterii credibile chiar dacă nu infailibile, cu o exactitate rezonabilă. Ipoteza neurogenă, în maniera susținută de promotorii ei, încearcă să demoleze cele cîteva jaloane rezultate din cercetările ultimelor decenii în domeniul patologiei musculare, fără a putea explica o serie de fapte notorii: creșterea activității CPK serice la vectoarele de genă distrofică și absența acestui fenomen la majoritatea cazurilor de amiotrofii neurogene, cardiomiopatia din DMP Duchenne sau din distrofia miotonică.

În afara acestor obiecții de ordin intuitiv, există altele bazate pe elemente cantitative foarte obiective.

Populația neuronală medulară, inclusiv cea a motoneuronilor, estimată la pacienții decedați de DMP Duchenne, este normală (202), iar studiul morfometric al inervației terminale și al plăcii motorii nu a demonstrat anomalii (102); din contră, studii efectuate de un grup cu o excelentă competență în acest domeniu (40), au relevat diferențe clare între mușchiul denervat și cel distrofic.

Fibra distrofică diferă în multe alte privințe (rezistența la oboseală, sensibilitatea la cofeină și K^+) de cea denervată (89).

S-au formulat și obiecții de ordin tehnic privind metoda McComas. Cînd tehnica a fost modificată în strictă conformitate cu criteriile fiziologice, reducerea populației de UM nu a putut fi confirmată în numeroase boli considerate miogene de metodele curente și neurogene de promotorii ipotezei neurale (9, 149, 150). Totuși, ca o critică a criticii, nu se poate nega faptul că în noile condiții există indicații asupra unei componente neurogene în distrofia miotonică. Foarte recent, studii asupra inervației terminale sugerează alterări ale acesteia în DMP Duchenne. Totuși, chiar aceste fapte de ultimă oră sînt departe de a constitui argumentele sperate ca decisive în favoarea ipotezei neurogene.

7.3.3. Teoria miogenă

Nenumăratele modificări structurale și metabolice, chiar nespecifice, semnalate în fibra musculară distrofică, conduc intuitiv la concluzia existenței unui defect muscular intrinsec. Din nefericire, nici una dintre aceste modificări nu este strict specifică, sau în orice caz, nu destul de constantă, pentru a justifica un

Scanned with OKEN Scanner

punct de pornire într-o tentativă de a formula o ipoteză patogenică coerentă şi nu foarte speculativă.

Considerînd că orice defect genetic este exprimat în ultimă instanţă printr-o anomalie în sinteza unei anumite proteine, cercetările s-au orientat spre studiul acestora. Proteinele musculare sînt clasificabile în trei categorii (158): proteine structurale, enzime şi proteine represoare.

Proteinele structurale sînt în general cele contractile. Miozina (156, 157), actomiozina (73), troponina (74) şi mioglobina (175) sînt considerate normale în muşchiul distrofic, sau în orice caz prezintă anomalii minore (23), care nu pot explica natura procesului lezional. Aceste rezultate negative nu pot fi desigur considerate definitive*, dar ele au îndreptat atenţia spre un alt sector.

Enzimele. O anomalie caracteristică DMP, în special formei Duchenne, este deperdiţia enzimatică, afectînd strict enzimele sarcoplasmatice de origine musculară. Niciodată nu sînt implicate enzime aparţinînd altor compartimente celulare (186). În general, deperdiţia enzimatică determină cu timpul o reducere a gradientelor intra/extracelulare ale acestor enzime (87, 165). Studiile izoenzimatice au confirmat originea musculară a hiperactivităţilor serice (33, 62, 155, 193).

Deperdiţia enzimatică a fost atribuită unei permeabilităţi anormale a sarcolemei. Realitatea acestui fapt este controversată, deoarece molecule ca mioglobina şi fosforilaza nu sînt regăsite în ser (176), tot aşa cum nu difuzează nici alte molecule mai mici cum este carnitina (82), deşi toate apar în criza mioglobinurică (177). Aceasta înseamnă că, dincolo de diferenţele dintre fenomenul acut şi cel cronic, tulburările de permeabilitate sînt totuşi selective, criteriul fiind altul decît greutatea moleculară (45, 179).

Un profil enzimatic seric, apropiat de cel al DMP Duchenne, a fost observat în infarctul miocardic, în hipertiroidie şi în necroza musculară; deşi leziunile necrotice sînt prezente în muşchiul distrofic, caracterul lor limitat nu poate explica, din punct de vedere cantitativ, nivelurile deperdiţiei enzimatice. Anomalia a fost depistată şi la vectoare asimptomatice şi logic trebuie deci considerată expresia defectului genetic, fără a exprima direct intensitatea acestui defect.

O explicaţie alternativă (6) sugerează că dezorganizarea precoce a RS şi comunicarea sa cu sistemul T (159) asigură calea de drenaj pentru enzime, fără a necesita efracţia barierei sarcolemice. Studiul membranelor microzomale a furnizat unora rezultate pledînd pentru o diminuare a Ca-*uptake* (181, 199), neconfirmată în alte laboratoare (72). Studiul compoziţiei lipidice a fracţiunii a relevat o scădere a fosfatidilcolinei, care poate fi însă determinată de contaminarea fracţiunii cu microzomi din ţesutul conjunctiv şi adipos (179).

S-a putut demonstra că interferarea metabolismului celular, prin blocarea genezei de ATP, accelerează deperdiţia enzimatică (70, 197, 201, 218); din contră, în DMP Duchenne, administrarea cortizonului (43, 58) sau a gluconatului de litiu (37), reduce deperdiţia enzimatică fără a afecta procesul patologic

* John şi colab. (1973) raportează dispariţia fracţiunilor GM 19 000 şi 16 500 din miozina muşchiului distrofic.

Scanned with OKEN Scanner

per se. Faptele citate confirmă indirect existența unei funcționalități selectiv anormale a sarcolemei fibrei distrofice.

Testarea directă a defectului sarcolemic este încă o problemă de perspectivă, din cauza dificultăților tehnologice de izolare a sarcolemei în stare pură. Studiul a două enzime sarcolemale a furnizat unele rezultate interesante. S-a putut demonstra că adenilciclaza sarcolemală este subnormal stimulată de epinefrină și florură, în cazurile de DMP Duchenne (128, 195). Rezultate similare au fost raportate și în forma facio-scapulo-humerală, dar dacă mușchiul era cultivat *in vitro*, anomalia persista doar în clonele celulare derivate de la cazuri de DMP Duchenne (179).

Na, K-ATP-aza eritrocitară în DMP Duchenne este în mod paradoxal stimulată de ouabaină (8, 27, 160). S-au raportat și alte probe de funcționalitate anormală a membranei eritrocitare în această afecțiune: ea apare modificată din punct de vedere ultrastructural (120, 126, 127, 133, 137), are o conductanță pentru K^+ anormală (90), o vîscozitate anormală (189), precum și o proteinchinază cu comportament aberant (172), anormală fiind și compoziția lipidică (113). Numărul de stomatocite este crescut atît la bolnavi, cît și la vectoare.

Posibilitatea interesării distrofice și a unor membrane extramusculare este evocată și de reducerea densității particulelor intramembranoase (188 a), de creșterea proporției componentelor fosforilate ale spectrinei II (127 a) în membranele eritrocitare ale bolnavilor cu DMP Duchenne.

Studiul direct al membranei sarcolemice a permis recent evidențierea unor soluții de continuitate ale membranei plasmatice și conservarea celei bazale (138). Autorii cred că pot elimina orice șanse de artefact.

Proteinele represoare. Capacitatea de sinteză proteică determinată prin măsurarea vitezei de încorporare a aminoacizilor marcați pare accelerată în mușchiul distrofic, observîndu-se și modificări în distribuția poliribozomilor (140), care sintetizează mai mult colagen decît în mod normal, fenomen observat și la vectoare (97), dar și în artrogripoze (96). Încorporarea rapidă a ^{3}H-leucină a fost pusă în evidență autohistoradiografic în special în materialul contractil (140 a).

Este puțin probabil că vreuna dintre anomaliile enumerate coincide cu însuși defectul genetic, dar acumularea acestor date constituie, fără îndoială, un progres important în conturarea conceptului distrofiilor musculare ca exemple ale patologiei de membrană.

Bibliografie

1. AARLI J. A. — *Acta neurol. scand.*, 1969, 45, 484—492.
2. ABERFELD D. C., HINTERBUCHNER L. P., SCHNEIDER M. — *Brain*, 1965, 88, 313—322.
3. ACHARI A. H., ANDERSON M. S. — *Neurology (Minneap.)*, 1974, 24, 477—481.
4. ADAMS R. D. — Diseases of Muscle, Ed. Harper & Row, New York, 1975.

Scanned with OKEN Scanner

5. AFIFI A., ZELLWEGER H., McCORMICK W. F., MERGNER W. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1969, 32, 273—280.
6. ALOISI M., MARGRETH A. — În: Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders (Milhorat A. T., editor), Excerpta Medica, Amsterdam, 1966, p. 305—320.
7. APPENZELLER O., OGIN G. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1975, 22, 2—4.
8. ARAKI S., MAWATARI S. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1971, 24, 187—190.
9. BALLANTYNE J. P., HANSEN S. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1974, 37, 1 195—1 201.
10. BALLANTYNE J. P., HANSEN S. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1975, 38, 417—428.
11. BALOH R., CANCILLA P. A. — *Neurology (Minneap.)*, 1972, 22, 1 243—1 252.
12. BANK W. J., ROWLAND L. P., IPSEN J. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1971, 24, 176—186.
13. BARBEAU A. — În: Progressive muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie (Kohn, E. editor), Springer-Verlag, New York, 1966, p. 102—109.
14. BELL C. D., COHEN P. E. — *J. Neurol. Sci.*, 1970, 10, 163—171.
15. BETHLEM J. — Muscle pathology introduction and atlas, North Holland, Amsterdam, 1970.
16. BETHLEM J., VAN WIJNGAARDEN G. K., De JONG J. — *J. Neurol. Sci.*, 1973, 18, 351—358.
17. BIEMOND A. — *Acta psych. neurol. scand.*, 1955, 30, 25—38.
18. BISCOE T. J., CADDY W. T., PALLOT D. J., PEHRSON U. M. M., STIRLING C. A. — *Brain*, 1974, 76, 534—536.
19. BLYTH H., PUGH R. J. — *Ann. hum. Genet.*, 1959, 23, 127—163.

19 a. BONSETT A. C. — Studies of pseudohypertrophic muscular dystrophy, Ch. C. Thomas Publisher Springfield, Ill., 1969.

20. BRADLEY W. G., HUDGSON P., LARSON P. F., PAPAPEROPOULOS T. A., JENKINSON M. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1972, 35, 451—455.
21. BRADLEY W. G., O'BRIEN M. D., WALDER D. N. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1975, 32, 466—473.
22. BRAY G. M., BANKER B. Q. — *Acta neuropath. (Berl.)*, 1970, 15, 34—44.
23. BRENNOCK W. E., READ W. O. — *Res. Com. Chem. Path. Pharm.*, 1972, 3, 417—434.
24. BRION S., DE RECONDO J. D. — *Rev. Neurol.*, 1967, 116, 383—400.
25. BROOKE M. H., ENGEL W. K. — *Arch. Physic Med. Rhabilit.*, 1966, 47, 99—121.
26. BROOKE M. H., ENGEL W. K. — *Neurology (Minneap.)*, 1969, 19, 591—605.
27. BROWN H. D., CHATLPADHYAY S. K., PATEL A. B. — *Science*, 1967, 157, 1 577—1 578.
28. BUCHTHAL F., ROSENFALCK P., ERMINIO P. — *Neurology (Minneap.)*, 1960, 10, 398—408.
29. BUCHTHAL F., ROSENFALCK P. — În: Muscular dystrophy in man and animals (G. H. Bourne & M. Golarz, editor), S. Karger, New York, 1963, p. 193—262.
30. BUCHTHAL F., SCHMALBRUCH H., KAMIENIECK Z. — *Neurology (Minneap.)*, 1971, 21, 131—139.
31. BULLER A., ECCLES J. C., ECCLES R. M. — *J. Physiol.*, 1960, 150, 417—439.
32. CAMPANELLA G., FILLA A., SERLENGA L., FEDERICO A., BUSCAINO G. A. — *Rev. Neurol. (Paris)*, 1975, 131, 615—628.
33. CAO A., MACCIOTTA A., FIORELLI G., MANUCCI P. M., IDEO G. — *Enzym. Biol. Clin.*, 1966, 7, 156—166.
34. CARUSO G., BUCHTHAL F. — *Brain*, 1965, 88, 29—50.
35. CASTAIGNE P., LAPLANE D., FARDEAU M., DORDAIN G., AUTRET A., HIRT L. — *Rev. Neurol.*, 1972, 126, 81—96.
36. CAZZATO G., WALTON J. N. — *J. Neurol. Sci.*, 1968, 7, 15—70.
37. CHAZOT G., FOURNIS Y., ROBERT G., AIMARD G., DEVIC M. — *Lyon. méd.*, 1972, 228, 421—425.
38. CLAES C., SMETS J., JACOB K. — *J. Neurol. Sci.*, 1968, 6, 141—154.
39. CLARA R., LOWENTHAL A. — *Acta neurol. belg.*, 1965, 65, 911—936.
40. COËRS C., TELERMAN-TOPET N., GERARD J. H. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1973, 29, 215—222.
41. COGAN D. G., KUWABARA T., RICHARDSON E. P. — *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1962, 111, 42—55.
42. COGAN D. G. — În: Neuroophthalmology diseases (J. L. Smith, edi-

Scanned with OKEN Scanner

206. VASSELLA F., MUMENTHALER M., ROSSI E., MOSER H., WIESMAN U. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1967, 19, 349—374.
207. VICTOR M., HAYES R., ADAMS A. D. — *New Engl. J. Med.*, 1962, 267, 1 267—1 272.
208. WALKER B. E., DRAGER G. A. — *Neurology (Minneap.)*, 1962, 12, 381—384.
209. WALTON J. N., NATTRAS F. J. — *Brain.*, 1954, 77, 169—231.
210. WALTON J. N., GESCHWIND N., SIMPSON J. A. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1956, 19, 224—231.
211. WALTON J. N. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1957, 20, 144—154.
212. WALTON J. N. — În: Muscular dystrophy in man and animals (G. H. Bourne, N. Golarz, editori), Ed. S. Karger, Basel, 1962, 264—324.
213. WALTON J. N. — În: The striated muscle (C. M. Pearson, F. K. Mustafi, editori), Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1973, 263—291.
214. WEITZNER S. — *Amer. J. Dig. Dis.*, 1969, 14, 805—810.
215. WEITZNER S., ALBUQUERQUE N. — *Oral Surg.*, 1969, 28, 613—617.
216. WEITZNER S., ALBUQUERQUE N. — *Amer. J. Gastroent.*, 1971, 56, 378—382.
216 a. WELANDER L. — *Acta med. scand.*, 1951, 141, 1—124.
217. WELANDER L. — *Acta Genet. med.*, 1957, 7, 321—336.
218. WILKINSON J. H., ROBINSON J. M. — *Nature*, 1974, 249, 663—664.
219. WRIGHT T. L., O'NEILL J. A., OLSON W. — *Neurology (Minneap.)*, 1973, 23, 510—517.
220. YOSHIMATSU M. — *Shikoku Acta med.*, 1970, 26, 182—206.
221. ZINTZ R., VILLIGER W. — *Ophthalmologica*, 1967, 153, 439—459.

Scanned with OKEN Scanner

8

PATOLOGIA COMPARTIMENTELOR METABOLICE ŞI A SUBSTRUCTURILOR CELULARE

8.1. Fibra musculară striată — interrelaţii morfometabolice

Fibra musculară striată este o celulă multinucleată limitată de o membrană, conturul său fiind fusiform iar diametrul variind între 10—100 μm. Nucleii (1—3 μm lărgime şi 5—10 μm lungime) sînt plasaţi subsarcolemic, incidenţa nucleilor centrali fiind de maximum 3%, cu excepţia zonelor de inserţie unde proporţia este mai mare (205).

Caracteristica morfologică esenţială a fibrei musculare striate este prezenţa miofibrilelor dispuse paralel cu axul longitudinal al fibrei, într-o simetrie aproape perfectă, caracteristică.

Fibra musculară striată este compartimentată metabolic, compartimentare la care contribuie o serie de substructuri celulare. Compartimentul celular propriu-zis este delimitat de membrana sarcolemică.

8.1.1. Sarcolema

Pentru unii morfologi, sarcolema este constituită din două membrane paralele, membrana bazală şi cea plasmatică; pentru alţii, sarcolema este sinonimă membranei plasmatice (375).

Membrana plasmatică este constituită din unităţi de membrană avînd o grosime de 70—75 Å. Componentele chimice majore (lipide complexe, proteine, mucopolizaharide), ca şi organizarea lor moleculară în ansamblul unităţii de membrană, nu diferă în ceea ce priveşte structura primară de membranele altor celule excitabile.

Funcţiile particulare ale membranei plasmatice musculare, ca structură excitabilă, sînt expresia unei modulări particulare a organizării moleculare şi a unei compoziţii chimice adecvate.

Sarcolema se caracterizează chimic prin prezenţa dominantă a lipidelor polare (fosfatidil-colina, fosfatidil-etanolamina, sfingomielina), raportul colesterol/lipide polare variind între 0,3—0,5 (concentraţii molare); raportul proteine/lipide oscilează între 1—2,3 (643).

Proprietatea fundamentală a oricărei membrane excitabile — permeabilitatea — este exemplar exemplificată de sarcolemă. Moleculele nepolare pînă la GM=80 pătrund prin bariera sarcolemică strict în funcţie de dimensiunile moleculare. Peste această valoare, intervine permeabilitatea dirijată şi selectivă, moleculele lipofile pătrunzînd mai uşor decît cele hidrofile.

Scanned with OKEN Scanner

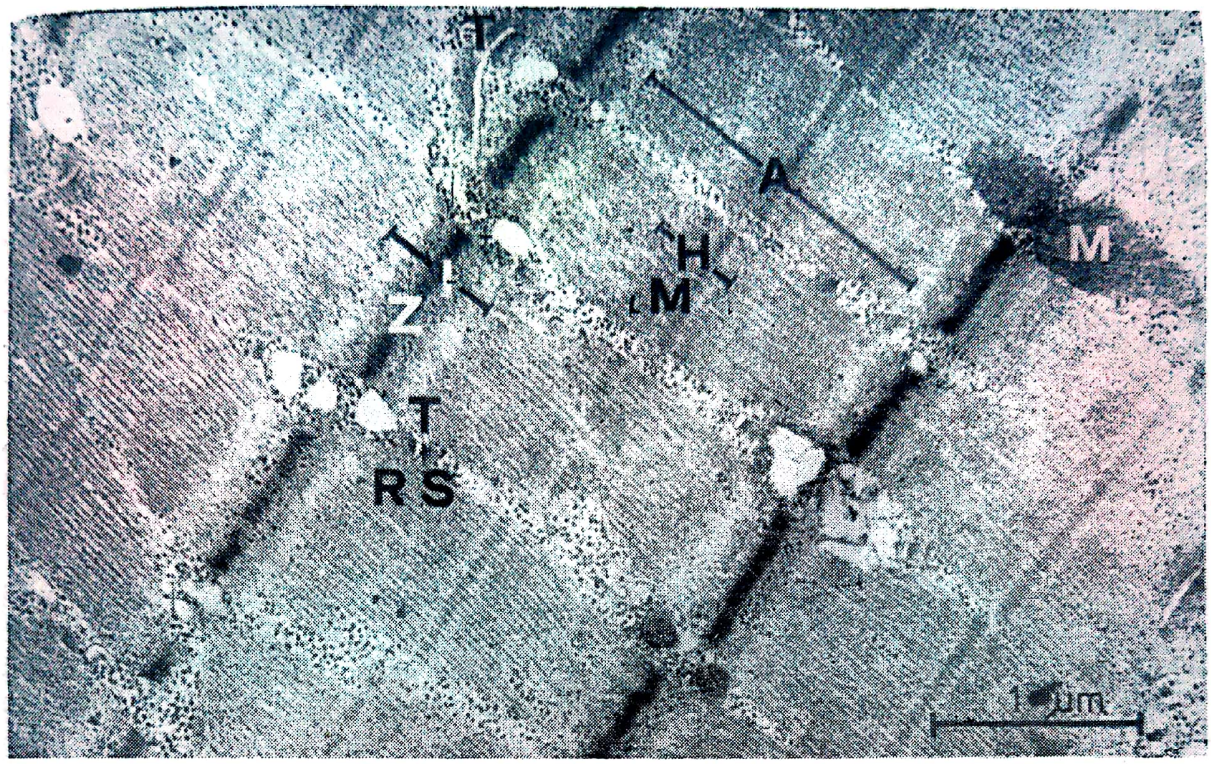


Fig. 8.1. A — Fibră musculară normală: ultrastructură — secțiune longitudinală. M: = mitocondrie; A, H, I, M: benzile și liniile respective; RS: reticul sarcoplasmatic; T: = sistemul T.

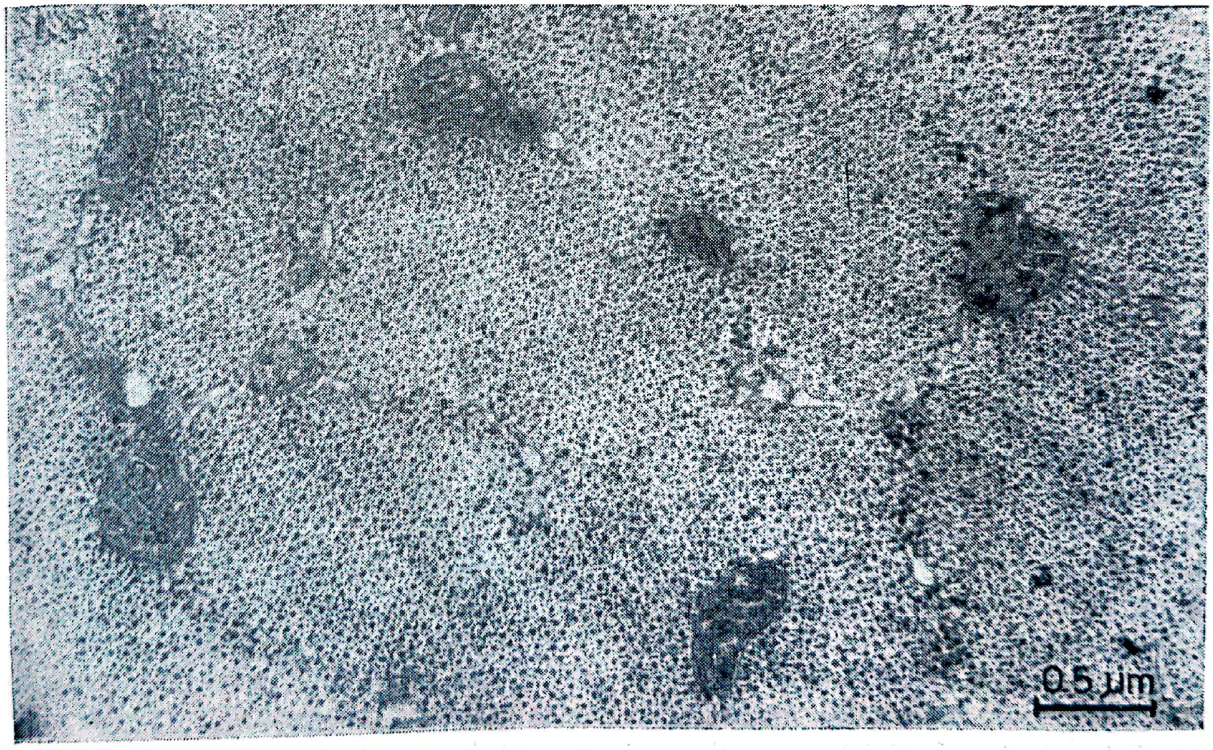


Fig. 8.1 B. — Secțiune transversală (ME)

Scanned with OKEN Scanner

Parametrii electrici ai sarcolemei (impedanţa, capacitatea) îi conferă proprietăţi dielectrice faţă de moleculele polare şi de ioni. Sarcolema are o capacitate electrică superioară altor membrane excitabile (6—8 $\mu F \cdot cm^{-2}$). Proprietăţile electrice ale membranei plasmatice sînt evident condiţionate de permeabilitatea dirijată, adesea opusă gradientelor ionice (124). Fenomenul este convenţional descris în termenii unei bariere în care există canale care controlează transportul selectiv dirijat, intercalate cu pori apolari care permit difuziunea liberă. Canalele sînt conturate de centrii sterici selectivi, întotdeauna anionici, constituiţi din molecule proteice astfel orientate încît să faciliteze formarea legăturilor de hidrogen. Gradientele ionice reprezintă consecinţa distribuţiei centrilor anionici ficşi, precum şi a centrilor sterici specifici (525).

K^+ şi Cl^- reprezintă cuplul dominant implicat în transferul de sarcini prin membrana neexcitată. Procesul de transfer este permanent, dar variază selectiv în funcţie de o serie de factori extrinseci sistemului. Studii recente (165) au arătat că discriminarea este bazată pe selectivitatea membranei de suprafaţă diferită de cea a sistemului T, fapt de o deosebită importanţă, ţinînd cont de continuitatea morfologică a acestor structuri. Permeabilitatea pentru Cl^- este mult mai mare la suprafaţă, fiind implicată în tamponarea variaţiilor de forţă ionică generate de gradientul potasic (7). Aparenta impermeabilitate pentru Cl^- a membranei sistemului T s-ar putea datora şi existenţei unui complex anionic fix, care, fără a face parte integrantă din membrană, exclude difuzibilitatea anionilor în acest spaţiu (495).

Aproximativ două treimi din curentul de K^+ traversează membrana la nivelul sistemului T. Deoarece acest sistem are un volum de numai 0,3% din volumul total al fibrei, depleţia de K consecutivă hiperpolarizării poate produce o reducere drastică a conductanţei membranei. Canalele de K au proprietăţi de rectificare anormală; în condiţii de hiperpolarizare permeabilitatea scade cu o constantă de timp dependentă de voltaj.

Există şi o a doua populaţie de canale care conduc un curent mai lent, nu au proprietăţi de rectificare anormală, ci o dependenţă liniară între curenţi şi voltaj. Acest tip de canale vehiculează probabil Cl^-, întrucît permeabilitatea acestui ion nu se conformează previziunilor modelului cîmpului constant.

Modificările de conductanţe care determină PA sînt dependente de timp şi de voltaj, conform teoriei Hodgkin-Huxley.

Curentul de activare a structurilor contractile urmează calea sistemului T sub forma undei de depolarizare şi este un fenomen regenerativ (637). Sistemul T este o prelungire a sarcolemei (441), constituind calea preformată pentru stimulul excitator. Suprafaţa sa este de 70 de ori mai mare decît a sarcolemei. Distrugerea selectivă a sistemului T compromite cuplajul excitaţiei-contracţiei (275).

O zonă de o particulară importanţă este triada, formată dintr-un element al sistemului T încadrat între două cisterne terminale aparţinînd RS. Triada constituie zona de fuziune dintre efectele electrice şi ionice în perspectiva contracţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemului T îi revine peste 60% din capacitatea electrică totală a fibrei musculare (4,1 $\mu F \cdot cm^{-2}$), conform iind reprezentată prin ATP-aze şi transferaze. O menţiune specială trebuie făcută pentru Na, K-ATP-aza,

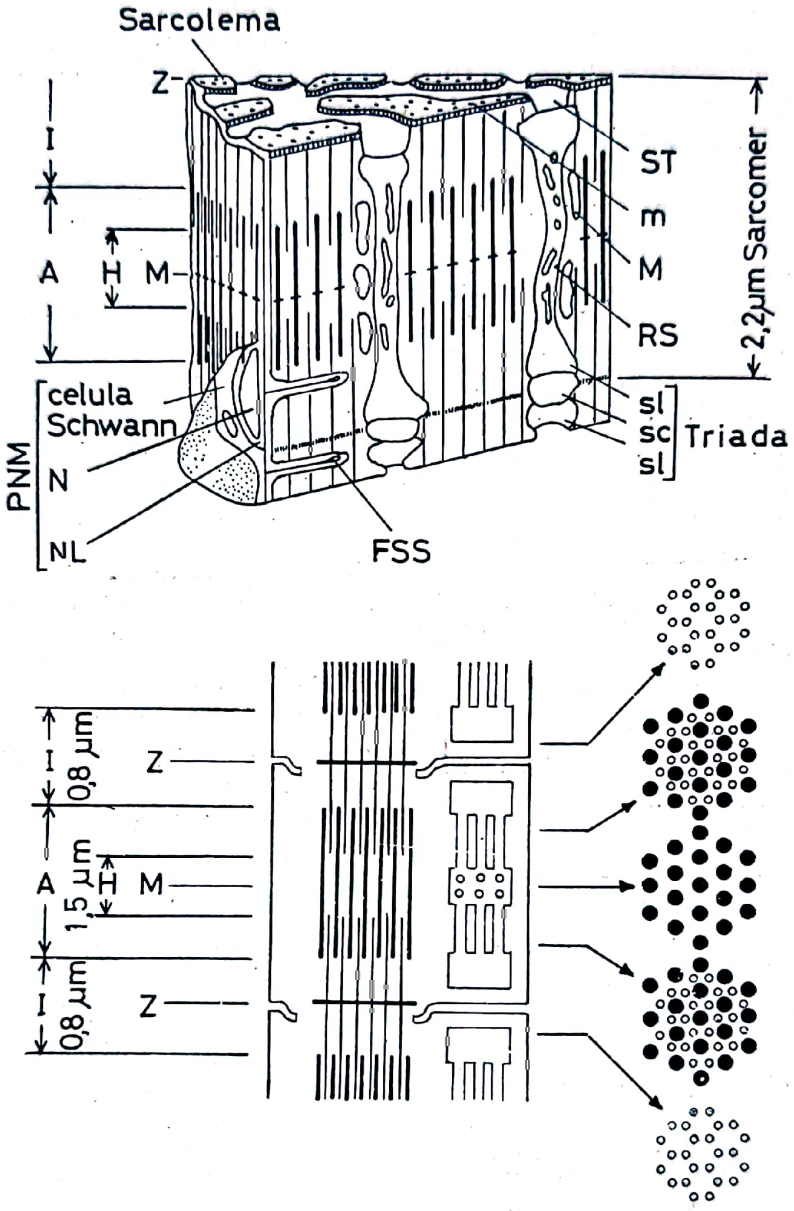


Fig. 8.2. — Schema structurală a sarcomerului (după F. D. Carlson şi D. R. Wilkie, Muscle physiology, 1974). NL: neurolema; FSS=fanta sinaptică secundară.

diţionată în mare măsură de conductanţa zero pentru Cl^- (165).

Aparatura enzimatică a membranei plasmatice este complexă enzimă specifică sarcolemei, şi pentru adenilciclaza (588).

Mecanismul de transfer activ implică un lanţ reactiv în care Na,

K-ATP-aza intervine în transferul ionic, iar adenilciclaza în vehicularea unor molecule mai complexe. Activitatea Na, K-ATP-azei în cadrul transportului activ al cationilor este bifazică: fosforilarea *carrier*-ului la suprafața membranei este urmată de o defosforilare catalizată de o fosfatază inhibată de ouabaină și stimulată de K (156).

Transportul moleculelor complexe se realizează într-o modalitate mai complexă. Un inductor extracelular (hormon) se cuplează la suprafața membranei cu un receptor specific, căruia îi imprimă o transformare allosterică, fiind transferat ulterior adenilciclazei via un traductor, stimulînd reacția:

$$ATP \longrightarrow cAMP + 2P_i$$

cAMP acționează ca un mesager intern difuzibil, activînd mecanismul celular în mod adecvat. Nivelul cAMP este reglat de o fosfodiesterază inhibată de teofilină; ea reprezintă un important sistem de control (573).

$$cAMP \rightleftharpoons 5'AMP$$

Rolul central al cAMP, de adevărată placă turnantă în procesele de codificare și decodificare metabolică, rezultă din faptul că sistemul cAMP-adenilciclaza mediază efectul fiziologic al unor compuși foarte diferiți ca mediatorii chimici, glicozizii cardiotonici sau diferiți inhibitori metabolici.

Sarcolema posedă o zonă diferențiată morfofuncțional, placa neuromusculară, posesoare a unei activități ACHE, structură foarte reactivă în diverse condiții fiziologice sau patologice (377, 378, 379, 380, 381).

8.1.2. Mitocondria musculară

Mitocondriile musculare sînt dispuse neuniform, fiind aglomerate subsarcolemic sau în vecinătatea polilor nucleari; altele sînt localizate la nivelul benzii Z în vecinătatea triadei.

Organitul este constituit din două membrane concentrice, mai mult sau mai puțin paralele, care circumscriu un compartiment intern denumit matrice. Spațiul dintre cele două membrane, în condițiile de fixare și includere actuale, apare ocupat. Spațiul intermembranar este accesibil moleculelor cu GM maximă de 10 000 (202).

Membrana internă este plisată compartimentînd matricea. Pliseurile sînt denumite criste mitocondriale și reprezintă unități morfofuncționale. Numărul lor depinde de starea funcțională a celulei. În mitocondria musculară, dezvoltarea cristelor este foarte evidentă, ajungîndu-se pînă la compartimentarea totală a matricei (418).

Matricea are o structură fină granulară, cu o densitate variabilă în funcție de procesul de fixare. Uneori s-au semnalat granule dense, cu un bogat conținut de Ca, care reprezintă probabil expresia morfologică a funcției de acumulare a cationului (91).

Prezența în matrice de material filamentos compus din ADN (420), ca și existența unor structuri de tip ribozomal (19) este de asemenea demonstrată. ADN mitocondrial este din ce în ce mai des invocat în unele procese genetice de transfer informațional, iar structurile ribozomale contribuie la sinteza proteică.

Scanned with OKEN Scanner

Funcţiile mitocondriale

Ciclul acizilor tricarboxilici. Lanţul reactiv al ciclului Krebs este principalul generator de ATP. Unele enzime participante (MDH, aconitaza) posedă şi izoenzime sarcoplasmatice (460).

Transportul de electroni. În ansamblul catenei transportoare de electroni s-au izolat patru complexe:

— complexul 1: NADH-CoQ-oxidoreductaza;

— complexul 2: succinat-CoQ-oxidoreductaza;

— complexul 3: CoQ (H_2)-citocrom C oxidoreductaza;

— complexul 4: citocrom C-citocrom oxidaza.

Poziţia fiecărui complex în catenă este condiţionată de potenţialul său redox, care variază de la —0,32 V pentru NADH la +0,8 V pentru O_2. Din punct de vedere biologic este semnificativ caracterul gradat al acestei căderi de potenţial, care permite un control şi o utilizare mai eficiente. Cele patru complexe se găsesc într-un *steady-state:* într-o mitocondrie cu optim control respirator piridin-nucleotidele sînt într-o formă preponderent redusă, flavoproteinele într-un raport aproape unitar, iar citocromii aproape integral oxidaţi.

Fosforilarea oxidativă. Energia rezultată din oxidaţia de transfer este depozitată sub forma legăturilor macroergice. Fiecare reacţie oxidativă este cuplată cu una de fosforilare, care corespunde în catena respiratorie transferului de protoni de la $NADH^+$ sau $CoQH_2$ spre oxigen. Există o excepţie de la această regulă reprezentată de oxidarea α-cetoglutaratului, care decurge indirect via succinil-CoA, este inhibată de arseniaţi dar insensibilă la decuplanţi ai fosforilării oxidative şi la oligomicină. Validarea energetică a sistemului implică reacţia de conversiune.

$$GTP + AMP \rightleftharpoons GDP + ATP$$

Nucleozid-difosfat-chinaza, care dirijează reacţia, nu există în mitocondriile musculare.

Pentru mecanismul intim al fosforilării oxidative, care are încă numeroase puncte obscure, s-au propus trei ipoteze explicative:

— Ipoteza chimică (Slater, 1953), modelată pe mecanismul fosforilării de substrat, presupune conservarea energiei sub forma unei legături macroergice, rezultînd din reacţia redox între doi componenţi, AH_2 şi B, în prezenţa unui ligant C. Ulterior, compusul A~C este utilizat în sinteza ATP. Această ipoteză explică fenomenul de control respirator, A~C fiind un potenţial donator de energie şi pentru alte procese endergonice, ca activarea transhidrogenazelor sau transportul de cationi. Decuplanţii provoacă probabil hidroliza A~C.

Toate reacţiile implicate în fosforilarea oxidativă, exceptînd disiparea energetică produsă de decuplanţi, sînt reversibile. Astfel, expulzia de cationi din mitocondrii poate conduce la sinteza de ATP (518).

— Ipoteza chimiosmotică (Mitchell, 1961). Mecanismul primar de conservare a energiei este, conform acestei ipoteze, translocarea ionilor prin membrana mitocondrială internă, necompensată de alte mişcări ionice. Potenţialul astfel creat este utilizat în sinteza ATP.

Scanned with OKEN Scanner

— Ipoteza conformaţională consideră ca prim moment modificările conformaţionale ale proteinelor catenei respiratorii, energia eliberată prin reversibilizarea procesului fiind utilizată în sinteza ATP.

Oxidarea acizilor graşi. Înainte de a fi oxidaţi, acizii graşi trebuie activaţi în CoA-acil-esteri corespunzători. Deoarece membrana internă este impermeabilă pentru aceştia, CoA-acil-esterii sînt transformaţi în esteri acil-carnitinici, care odată penetraţi în matrice sînt retransformaţi în CoA-acil-derivaţi. Aceştia sînt degradaţi în sistemul ω-oxidaţiei sau în helixul Lynen pînă la acetil-CoA, care este metabolizat în ciclul tricarboxilic.

Procese mitocondriale endergonice

1) Transportul de cationi

Transportul de Ca^{++} prin membranele mitocondriale este un fapt demonstrat, stoichiometria sa fiind precizată (517):

$$Ca^{++}=2H^{+}.$$

Aproximativ 2—3 μA Ca^{++}. $\cdot mg^{-1}$ proteină şi un consum de 2 A~C sînt parametrii cantitativi ai Ca-*uptake* mitocondrial.

Transferul de Ca^{++} prin membrana mitocondrială are următoarele efecte metabolice:

— expulzia de H^{+};

— *swelling* mitocondrial;

— activarea tranzitorie a ATP-azei, cînd procesul este susţinut de rezervele de ATP;

— intensificarea oxidaţiei de substrat, cînd procesul este activat prin substrate oxidabile.

Mitocondriile izolate sînt impermeabile pentru cationii monovalenţi.

2) Activarea transhidrogenazelor

Cercetări mai vechi au postulat existenţa unui transfer asimetric de H^{+} între NADH şi $NADP^{+}$. Mecanismul şi semnificaţia acestei reacţii sînt încă neclare.

3) Sinteza acizilor graşi

Sistemul enzimatic localizat pe faţa internă a membranei mitocondriale interne, necesitînd acetil-CoA ca substrat şi NADH ca donor de H^{+}, este capabil să prelungească catenele esterilor acil-CoA (476).

Mecanismele de control ale proceselor mitocondriale

Ritmul proceselor oxidative mitocondriale depinde de concentraţia fosfaţilor macroergici şi nu de cea a substratelor oxidabile. Consumul de oxigen este critic condiţionat de concentraţia ADP, această dependenţă fiind denumită control prin acceptor. Mecanismul de control este foarte complex şi doar parţial elucidat.

Topochimia mitocondrială

Relaţiile structură-funcţiune sînt foarte stricte în organigrama mitocondrială.

Membrana externă conţine cantităţi apreciabile de fosfolipide şi mult colesterol. Este permeabilă pentru molecule avînd GM maxim de 12 000.

Membrana internă este o barieră osmotică la nivelul căreia procesele de transport ionic sînt active, endergonice, în timp ce moleculele apolare sînt vehiculate pasiv.

Localizarea sistemelor enzimatice la nivelul diverselor compartimente mitocondriale este rezumată în tabelul XX.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XX

Localizarea unor enzime în mitocondria musculară

Membrana externă	Sistemul de elongare a catenei acizilor graşi
	MAO
	Palmitoil-CoA sintetaza
	NADH-citocrom c reductaza
Spaţiul intermembranar	Adenilat-chinaza
	Carnitin-acetiltransferaza
Suprafaţa externă a membranei interne	Carnitin-palmitoil transferaza
	CFK
	Citocromul c
	L-glicerol-3-fosfat dehidrogenaza
Membrana internă şi matricea	Acetil-CoA acetiltransferaza
	Acetil-CoA sintetaza
	Adenilat-chinaza
	Aspartat aminotransferaza
	Butiril-CoA sintetaza
	Carnitin-acetiltransferaza
	Carnitin-palmitoil transferaza
	Enzima de condensare
	Citocromul c
	Citocrom c oxidaza
	Sistemul de elongare a catenei acizilor graşi
	Glutamat dehidrogenaza
	Izocitrat dehidrogenaza
	MDH
	Malonil-CoA decarboxilaza
	Catena respiratorie
	SDH
	Propionil-CoA carboxilaza şi sintetaza
	Palmitoil-CoA dehidrogenaza

Efectele structurale ale interferenţelor metabolice sînt prompt sesizabile în mitocondrie. Blocarea pompei de Ca (495) sau administrarea de decuplanţi (400) produc miopatii mitocondriale.

În special în perioada embrionară, mitocondriile musculare sînt sensibile la efectele trofice neurale (450, 541), care explică existenţa celor două tipuri de mitocondrii musculare: un tip cu rată respiratorie înaltă, cu tendinţă de decuplare spontană datorită unei ATP-aze endogene oligomicinorezistentă, uşor activabilă de către ATP şi Mg^{++}, manifestînd totodată o activitate notabilă a fosfatazei acide; un alt tip este caracterizat prin activităţi reduse ale ATP-azei şi fosfatazei acide (290).

8.1.3. Reticulul sarcoplasmatic

Reticulul sarcoplasmatic (sistemul sarcotubular) este un sistem tubular ramificat şi parţial anastomozat constituit din următoarele segmente principale:

— cisternele terminale, dilatări adiacente sistemului T;

— cisternele intermediare;

— tubii longitudinali, care asigură comunicarea între cisterne;

— manşoanele periferice, care circumscriu miofibrilele la nivelul benzii I şi uneori la nivelul benzii A.

Ca şi în cazul mitocondriilor, există variaţii în ceea ce priveşte dezvoltarea reticulului în diversele tipuri de fibră. Din acest punct de vedere, între dezvoltarea RS şi densitatea populaţiei mitocondriale, corelaţia este inversă, RS avînd dezvoltarea maximă în fibrele fazice T_2 (312).

Cele două funcţii distincte atribuite membranei sarcoreticulare, implicate ca factori esenţiali în reglarea ciclului contracţie-relaxare (112, 386), sînt:

Acumularea Ca^{++} dependentă de ATP, chemată să menţină concentraţia ionului sub nivelul de 10^{-7} M;

Eliberarea cationului din depozit în momentul excitaţiei, cation care interacţionînd cu troponina şi alte proteine iniţiază contracţia musculară.

Scanned with OKEN Scanner

Acumularea de Ca în RS este rezultatul unui transport activ care, în faza inițială, nu este strict condiționat de aportul energetic (622). Ulterior, prezența ATP este indispensabilă, raportul stoichiometric Ca/ATP în procesul de transport fiind de aproximativ 2 (261). Relația energetică ATP-Ca este reversibilă (376), ilustrînd posibilitatea conversiunii energiei osmotice în energie chimică. Interschimbul cu Na^+, dar nu cu Cl^- este posibil și în sistemul T (659).

Deși gradientul concentrațiilor intra/extramicrozomale de Ca^{++} este de ordinul 10^3, menținerea sa în sistem de control reclamă un consum energetic minim. Faptul este explicabil prin relațiile *feedback* care caracterizează sistemul. Concentrațiile crescute de cation în interiorul RS inhibă ATP-aza Ca-dependentă printr-o acțiune directă, menținînd un *steady-state* convenabil și relativ independent de nivelul ATP. În acest fel, efluxul de Ca^{++} este blocat printr-un mecanism economic și eficient (399).

Efluxul de Ca^{++} din RS se produce în virtutea a două mecanisme (463): 1) mediat de un carrier, reprezentînd probabil reversul influxului, și 2) difuziunea, care reprezintă mecanismul principal, avînd un randament de 100—1 000 de ori mai mare decît precedentul.

Între viteza de relaxare și capacitatea RS de a manevra Ca^{++} există o relație directă (107). Concentrarea cationului are loc în cisternele terminale și în microtubii elementelor longitudinale. Fosfolipidele sînt indispensabile atît transportului de cation, cît și activității ATP-azice (386).

Schematizînd, mecanismul transportului de Ca în RS se prezintă astfel (386):

exterior:

$$E + ATP^* \rightleftharpoons E \sim P^* + ADP \quad (1)$$

$$E^* \sim P + Ca^{++} \rightleftharpoons E \sim P^* — Ca \quad (2)$$

membrana RS . . . . . .

interior:

$$E^* \sim P — Ca + H_2O \longrightarrow E^* + P_i + Ca^{++} \quad (3)$$

$$E^* \longrightarrow E \quad (4)$$

Se remarcă faptul că fosforilarea *carrier*-ului ($E \sim P^*$) nu este strict dependentă de Ca^{++}. *Carrier*-ul activat translocă Ca^{++} prin membrană, proces pentru care sînt necesare fosfolipidele. Transferul depinde de suprafața membranelor implicate, RS reprezentînd 11—13% din volumul mușchiului.

8.1.4. Elementele contractile

Fibra musculară striată este constituită din elemente comune tuturor celulelor, posedînd în plus o structură absolut caracteristică: miofibrilul.

Miofibrilul este o structură polimerică, constituită din unități concatenate denumite sarcomere. Limitele sarcomerului sînt marcate de o linie densă, linia Z, care este optic anizotropă. Birefringența liniei Z este expresia a două componente, una determinată de structura primară, alta, intrinsecă, datorată microarhitecturii filamentelor care o constituie.

Axa de simetrie a sarcomerului este linia M.

Studiile de ultrastructură și de citochimie au precizat că variațiile periodice regulate ale indicelui de refracție de-a lungul axului fibrei musculare striate sînt consecința alinierii componentelor omonime a numeroase sarcomere, refringența va-

Scanned with OKEN Scanner

riind în funcţie de concentraţia proteică. Discul A are o concentraţie mai mare de proteine decît discul I, probabil concentraţia maximă fiind la nivelul benzii Z.

Miofibrilele sînt compuse din două tipuri interdigitale de filamente: în discul A există filamente groase, dispuse într-o reţea hexagonală, în timp ce la nivelul benzii I filamentele fine sînt inserate cu o extremitate pe banda Z, cealaltă extremitate inserîndu-se între filamentele groase, unde constituie o reţea hexagonală miniaturizată, înscrisă între elementele reţelei filamentelor groase şi centrată pe acestea. Această arhitectură regulată constituie explicaţia birefrigenţei atît de caracteristice muşchiului striat.

Punţi transversale, inserate pe filamentele groase, avînd o structură helicoidală, se orientează spre proximitatea filamentelor fine.

La nivelul benzii Z filamentele subţiri constituie un fileu care, spre periferia acestei structuri, la limita cu banda I, are o structură patrulateră.

Secţiunile transversale la nivelul liniei M vizualizează un sistem de filamente fine, interpolate între filamentele groase.

Proteinele discului A

În constituţia filamentelor groase intră una dintre proteinele de structură ale muşchiului — miozina.

Miozina este o moleculă complexă, constituită din mai multe subunităţi: două subunităţi „grele" (HC) şi patru subunităţi „uşoare" (LC) denumite A1, A2 şi două lanţuri polipeptidice extractibile cu 5,5-ditiobis-dinitrobenzoat (DTNB). Unităţile HC sînt identice, în timp ce între componentele LC există diferenţe importante.

Prin tratarea triptică a miozinei rezultă două tipuri de fragmente: meromiozina grea (HMM) şi meromiozina uşoară (LMM). Activitatea ATP-azică şi centrii activi de reacţie cu actina sînt asociaţi HMM, iar proprietăţile de solubilitate, fragmentului LMM (623). Miozina are GM=460 000, fragmentele LMM avînd GM=16—25 000 şi o conformaţie α-helicoidală, formînd structuri paracristaline.

Compoziţia aminoacidică a celor două fragmente miozinice este diferenţiată: HMM este bogată în tirozină, triptofan şi fenilalanină; LMM conţine multă cisteină, iar prolina lipseşte.

Structura secundară şi terţiară a acestor molecule este parţial elucidată (623).

Proteinele benzii I

Principala proteină a benzii I este actina (GM=42 000), care se găseşte sub două forme de organizare: forma globulară, G-ATP-actina şi forma fibroasă, F-ADP-actina. Conversiunea presupune polimerizarea formei G în forma F conform reacţiei:

$$\text{G-ATP-actina} \xrightarrow{Mg^{++}} \text{F-ADP-actina} + nP_i$$

Fosforilarea G-actinei se realizează în contul sistemului ATP-creatinfosfat.

În muşchi predomină numai F-actina, care are o structură de dublu helix.

Complexul tropomiozină-troponină. Microscopia electronică a relevat unele diferenţe între structura filamentelor fine şi cea a F-actinei, diferenţe datorate prezenţei suplimentare a complexului troponină-tropomiozină (93). Acest complex, denumit şi tropomiozină nativă, este

Scanned with OKEN Scanner

compus din două proteine, troponina (GM=80 000) şi tropomiozina (GM=35 000), ambele intervenind, în prezenţa Ca^{++}, ca proteine reglatoare ale ciclului contracţie-relaxare. Filamentele fine conţin cantităţi echimoleculare din cele două proteine; troponina fixează 4 Ca^{++}/moleculă.

Organizarea moleculară a elementelor miofibrilare.

În condiţii de relaxare, filamentele de miozină constituie o matrice hexagonală cu laturile de circa 450 Å, iar filamentele de actină interdigitează în punctele trigonale această reţea, pe o distanţă de maximum 150 Å. Moleculele de miozină emit proiecţii laterale filamentoase, denumite punţi transversale, considerate ca unităţi HMM. Polaritatea acestor molecule este contrarie polarităţii filamentelor de actină, iar polaritatea acestora din urmă se inversează de o parte şi de alta a benzii Z (453).

În această viziune de organizare moleculară, forţa contractilă apare ca rezultantă a interacţiunii fizice directe dintre punţile transversale de HMM şi moleculele de actină. Studii recente de difracţie în raze X au confirmat această geometrie intermoleculară (293).

Ciclul activare-contracţie-relaxare este constituit din secvenţe riguros controlate de cel puţin patru factori: ACH, permeanţele ionice, Ca^{++} şi sistemul regulator troponină-tropomiozină (650).

Interrelaţii moleculare

Contracţia musculară presupune interrelaţii între proteinele musculare, iar acestea anumite reacţii stoichiometrice. O asemenea ecuaţie este astfel precizată (163):

7—8 molecule actină = 1 moleculă troponină = 2 molecule miozină (6)

Interacţiunea miozină-actină. Structura benzii A a sugerat posibilitatea unei agregări intermoleculare a miozinei. În anumite condiţii de forţă ionică şi pH se pot obţine agregate miozinice cu dimensiuni pînă la 1 μm, care din punct de vedere ultrastructural vădesc numeroase analogii cu banda I naturală (376). În soluţii, miozina se găseşte într-o stare de echilibru monomer-dimer (266).

Interacţiunea miozină-actină-ATP. Este un proces complex în care intervin proteinele regulatoare şi Ca^{++}. Interacţiunea între actină şi miozină, care coincide cu hidroliza ATP, este procesul molecular capital al contracţiei musculare.

Miozina posedă o activitate ATP-azică caracteristică. Miozin-ATP-aza este o enzimă activă, puternic inhibată de Mg^{++} şi slab inhibată de Ca^{++}. În momentul contracţiei, activarea ATP-azei miozinice are loc probabil în urma eliminării cationilor bivalenţi inhibitori. O proprietate particulară a acestei enzime este inconformismul său faţă de cinetica Michaelis-Menten. Activarea iniţială este foarte intensă, iar rata succesivă mult mai lentă; în termeni cinetici, viteza de fosforilare a enzimei depăşeşte cu mult pe cea de disociere a complexului fosforilat (643). Acest tip de cinetică este radical modificat în prezenţa F-actinei, în sensul reducerii sensibile a duratei de viaţă a miozinei fosforilate, cu formare de actomiozină; pe de altă parte, disocierea actomiozinei în prezenţa ATP este atît de rapidă şi de totală, încît activitatea ATP-azică

Scanned with OKEN Scanner

miozinică apare neglijabilă în prezența actomiozinei.

Interacțiunea tropomiozină-troponină-actină. Tropomiozina se cuplează cu F-actina într-un raport stoichiometric de 1 : 7, fără vreun efect vizibil. Troponina nu interacționează direct cu F-actina ci numai dacă tropomiozina sensibilizează în prealabil filamentele actinei.

Efectul primar al tropomiozinei asupra F-actinei este acela de a conferi actomiozinei o mare sensibilitate față de nivelul Ca^{++} din sistem. Nu se cunoaște exact stoichiometria acestei reacții (643).

Rezumînd, rezultă deci că miozina filamentelor groase și actina filamentelor subțiri sînt proteinele de structură, complexul troponină-tropomiozină avînd un rol regulator și fiind asociat filamentelor de F-actină, într-o periodicitate regulată de o moleculă tropomiozină pentru fiecare monomer activ, proporțiile troponinei în raport cu tropomiozina fiind echimoleculare.

Reacțiile care au loc între proteinele de structură și ATP sînt astfel schematizate (93):

$$AM+ATP \xrightarrow{4} AMATP \quad (5+A)$$

$$M+ATP \underset{}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} M\cdot ATP \overset{2}{\rightleftharpoons}$$

Ciclul activare-contracție-relaxare

Mecanismul general acceptat pentru contracția musculară este cel derivat din modelul filamentelor glisante (128, 533).

Etapizarea principalelor momente ale ciclului activare-contracție-relaxare este probabil următoarea:

Activarea

— propagarea PA și depolarizarea sarcolemei;

— propagarea PA pe calea sistemului T;

— eliberarea Ca^{++} din cisternele terminale ale RS;

— difuziunea Ca^{++} în imediata vecinătate a filamentelor contractile.

Contracția

— legarea Ca^{++} de troponina filamentelor fine de actină;

— complexul Ca^{++}-troponină-tropomiozină-actină interferează mecanismul de inhibiție al tendinței spontane de interacțiune dintre actină și miozină;

— ADP·P-miozina preexistentă, localizată în punțile transversale ale filamentelor groase, reacționează cu centrii disponibili ai actinei, formînd actomiozina investită cu active proprietăți ATP-azice;

— hidroliza ATP miozinic eliberează ADP, P_i și energie care antrenează o forță electrocinetică la nivelul punților transversale constituite din interacțiunea actinei și miozinei.

Relaxarea

— Ca^{++} este repompat în RS;

$$AM\cdot ADP\cdot P\cdot \xrightarrow{7} AM+ADP+P \quad (6-A)$$

$$M\cdot ADP\cdot P \xrightarrow{3} M+ADP+P$$

— Ca^{++} este eliberat de complexul proteinelor contractile;

— acțiunea inhibitorie a troponinei asupra interacțiunii actină-miozină este reinstaurată;

— tensiunea dezvoltată la nivelul punților transversale cedează;

— se formează miozina fosforilată (miozina·ATP);

— complexul miozină·ADP·P este reconstituit.

Scanned with OKEN Scanner

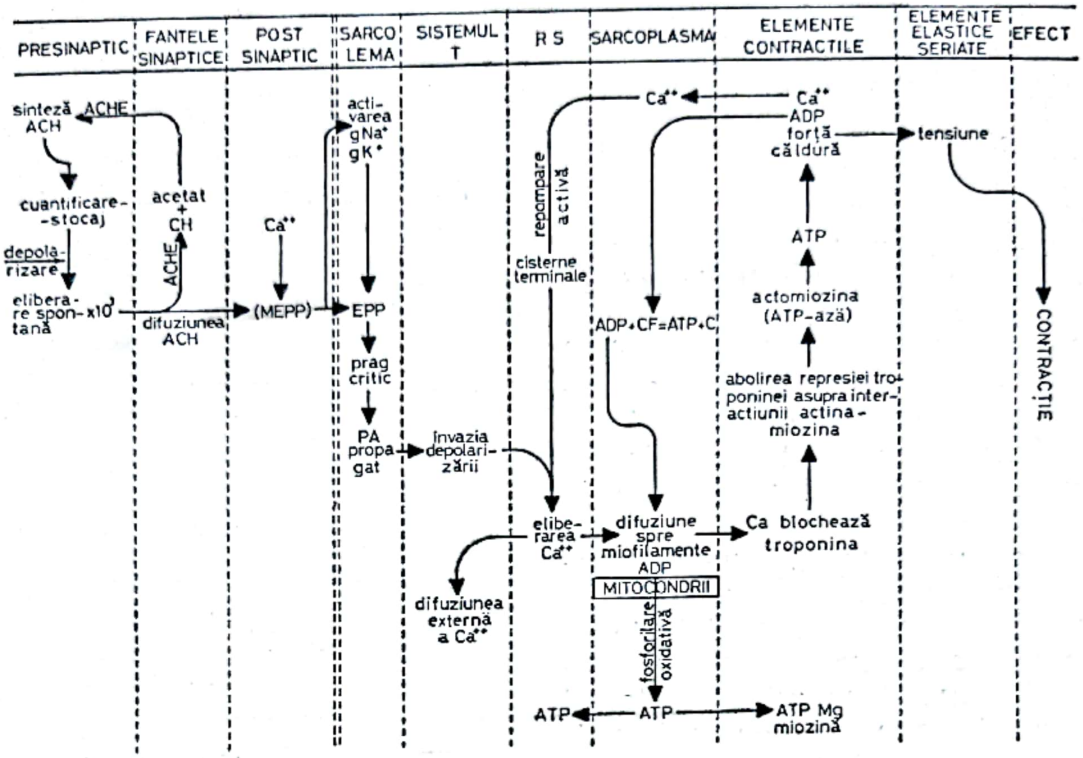


Fig. 8.3. — Schema rezumativă a evenimentelor care au loc în ciclul activare — contracție — relaxare, în mușchiul striat (după F. D. Carlson și D. R. Wilkie, Muscle physiology, 1974).

8.1.5. Sarcoplasma

În momentul de față rolul metabolic deosebit de important al componentelor sarcoplasmei în fibra musculară striată este foarte evident. Echipamentul enzimatic, în special cel atașat glicolizei, este deosebit de bine reprezentat în fibrele T_2 (125).

Metabolismul glicogenului, de o deosebită semnificație fiziopatologică în țesutul muscular, va fi analizat odată cu studiul glicogenozelor.

8.1.6. Ribozomii

Ribozomii, particule de 100—150 Å în diametru, nu sînt de obicei identificați în sarcoplasma mușchiului adult normal.

8.1.7. Lizozomii

Lizozomii sînt formațiuni circumscrise de o membrană, conținînd un bogat echipament enzimatic, în special proteaze.

8.1.8. Aparatul Golgi

Aparatul Golgi este format din agregate tubulare a căror extremitate poate fi dilatată formînd veziculele. Aceste structuri sînt concentrate în vecinătatea nucleilor. Semnificația lor este încă incomplet elucidată.

Scanned with OKEN Scanner

8.2. Patologia sarcolemei

8.2.1. Miotoniile

În ciuda aparenţelor şi contrar definiţiei clasice, miotonia nu este o tulburare de relaxare, ci o contracţie prelungită determinată de activitatea bioelectrică iterativă susţinută a sarcolemei. Această definiţie se impune completată cu precizarea că miotonia exemplifică şi inaugurează într-o nouă viziune analitică capitolul patologiei de membrană deja abordabilă pentru tehnicile de microelectrofiziologie, biofizică şi modelare. Miotonia este unul dintre primele fenomene patologice descrise în termenii ecuaţiilor parametrice ale fenomenelor de transport activ.

Istoric. Prima descriere a simptomatologiei miotonice aparţine lui Leyden (1874), dar aportul decisiv în individualizarea miotoniei ca simptom revine dr. Thomsen, care studiază fenomenul în propria sa familie, în care era cunoscut de mai multe generaţii, el însuşi fiind afectat. Observaţiile sale foarte complete sînt prezentate în studiul „Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln infolge von ererbter psychischer Disposition (Ataxia muscularis)“ (1876). Strümpell (1881) denumeşte afecţiunea „Myotonia congenita“, iar Westphal (1883), confirmînd paternitatea descoperirii, se referă la „Thomsenscher Krankheit“.

La un deceniu după descrierea princeps, Erb (1886) publică primul studiu monografic, iar Eulenburg crede că individualizează o formă specială a miotoniei congenita, miotonia *a frigore*, denumită „Paramiotonia“.

Deşi preexistaseră cîteva observaţii, Steinert (1909) şi Curschmann (1912) izolează „Dystrophia myotonica“ ca entitate distinctă de boala Thomsen.

Studii monografice ulterioare (99, 617) au clarificat în mare măsură cadrul nosologic al miotoniilor, fără a putea elucida complet mecanismul fenomenului.

8.2.1.1. Miotonia congenita Thomsen

Simptomele cardinale ale afecţiunii sînt miotonia şi hipertrofia maselor musculare.

Debutul afecţiunii nu are întotdeauna un caracter congenital, o proporţie de circa 30% din cazuri sesizînd miotonia cîndva în decursul primului deceniu de viaţă.

Fenomenele miotonice au o intensitate variabilă de la individ la individ, chiar în aceeaşi fratrie, ele manifestînd o oarecare tendinţă de atenuare la vîrsta adultă.

Becker (1964) distinge două variante genetice, autosomal dominantă şi autosomal recesivă, fiecare avînd anumite particularităţi clinice.

Tipul dominant este congenital şi corespunde formei clasice de boală Thomsen. Fenomenele nu sînt generalizate, iar hipertrofia musculară nu afectează decît 25% din bolnavi. Performanţele lor fizice sînt remarcabile: se citează cazul unui preot catolic deţinător de locuri fruntaşe în concursuri internaţionale de pentatlon.

Tipul recesiv are întotdeauna o simptomatologie mai severă. Debutul nu este congenital şi simptomele se instalează gradat, accentuîndu-se în

Scanned with OKEN Scanner

decursul vieţii. Nu există niciodată tendinţa de atenuare a simptomelor.

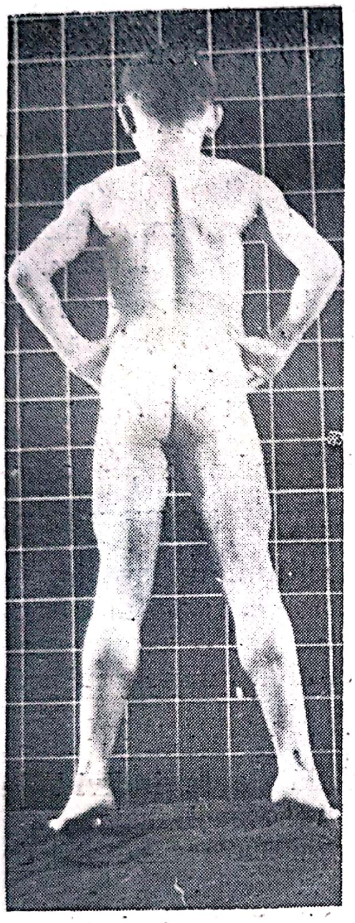


Fig. 8.4. — Miotonie Thomsen.

Fenomenele miotonice sînt influenţate negativ de frig, dar nu sînt declanşate de acest factor.

Un fenomen interesant este „miotonia intenţională", care se manifestă în momentele în care persoana afectată, intenţionînd să execute o mişcare bruscă, constată cu surprindere un blocaj motor mai mult sau mai puţin global. Miotonia intenţională este adesea simptomul revelator al tipului autosomal recesiv.

Este puţin probabil ca aşa-numita *hypertrophia musculorum vera*, în măsura în care realmente există, să constituie o formă de boală Thomsen.

8.2.1.2. Distrofia miotonică Steinert

Distrofia miotonică Steinert (ST) este o afecţiune cu o simptomatologie complexă, reunind alături de simptomele musculare, un sindrom endocrin, diverse aspecte dismorfice, o cardiopatie şi modificări psihice.

Debutul este de obicei localizat în cea de-a doua decadă de viaţă, dar cazuri cu debut precoce, chiar congenitale, sînt din ce în ce mai frecvent semnalate.

8.2.1.2.1. Simptomatologia clinică

Miotonia reprezintă de obicei primul simptom. Fenomenul este constatat de bolnav în momente foarte variate, de obicei matinal cînd simte că „demarează" cu dificultate. Alteori miotonia este sesizată în urma unor eforturi tonice susţinute (transportul unei valize), sau cu ocazia practicării unor manevre care impun o anumită abilitate (numărarea banilor).

Examenul clinic relevă dificultăţi la deschiderea pumnului, mai uşor de învins la nivelul policelui şi mai dificil la ultimele trei degete. Miotonia mecanică, constînd într-un reflex idiomuscular foarte persistent, este uşor de evidenţiat prin percuţia eminenţei tenare, care produce o adducţie prelungită a policelui. Contracţia susţinută este vizibilă şi la percuţia limbii. Contracţia intensă a orbicularului pleoapelor induce de asemenea miotonia acestui muşchi, iar interesarea miotonică a musculaturii oculare este pusă în evidenţă de apariţia fenomenului „lid-leg".

În general, intensitatea blocajului miotonic diminuă pînă la dispariţie prin repetarea mişcării (fenomenul de încălzire „warm-up") (99),

Scanned with OKEN Scanner

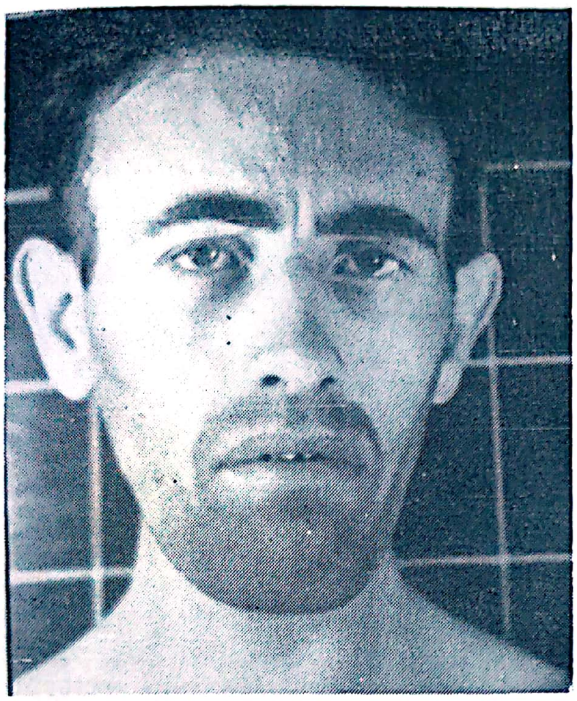


Fig. 8.5. — Distrofia miotonică Steinert.

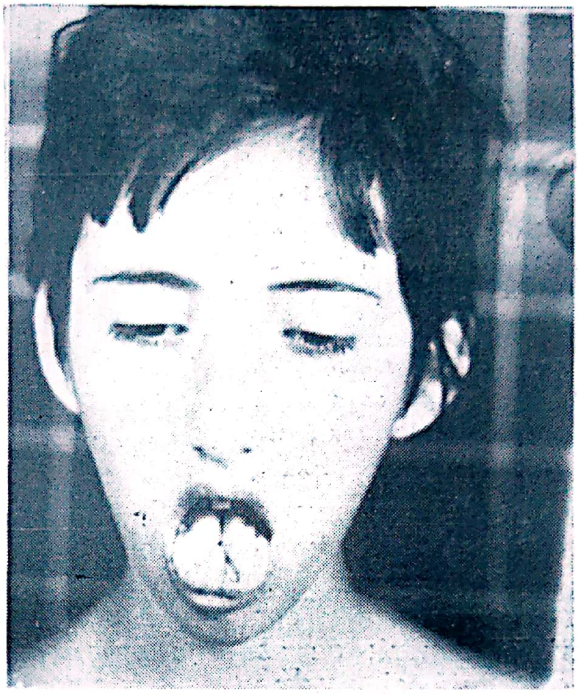


Fig. 8.6. — Distrofie miotonică Steinert infantilă.

Fig. 8.7. — Multiplicarea fibrelor intrafuzale. Distrofie miotonică Steinert (tricromic Masson).

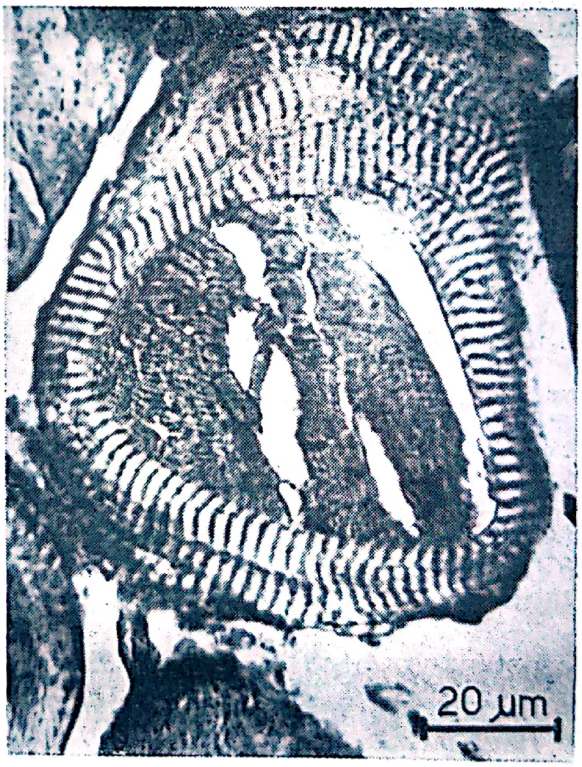


Fig. 8.8. — Fibră inelară. Distrofie miotonică Steinert (Allochrom Lillie).

Scanned with OKEN Scanner

dar există și cazuri de miotonie paradoxă.

Paralel cu agravarea amiotrofiilor, survine atenuarea progresivă a miotoniei.

Deficitul muscular, constînd în oboseală și diminuarea forței, interesează preferențial anumite grupe musculare într-un mod caracteristic: musculatura facială, inclusiv mușchii masticatori, flexorii gîtului, flexorii și extensorii antebrațului, musculatura lojei anterioare a gambei și cvadricepsul.

Afectarea musculaturii feței conferă acestor bolnavi o mimică particulară, „blazată". Ptoza pleoapei superioare este consecința afectării ridicătorului; ea este de obicei incompletă și nu necesită contracția compensatorie a frontalului. Ptoza este adesea asociată de enoftalmie (afectarea mușchiului Mueller), dar niciodată de pupilotonie.

Interesarea musculaturii de inervație bulbară antrenează modificări ale vocii, care-și pierde rezonanța și devine pseudodizartrică. Tulburările de deglutiție survin doar în fazele terminale, iar parezele de corzi vocale sînt rare.

Diminuarea forței mușchilor antebrațelor, dublată de miotonie, determină uneori excesiva prehensiune sau, din contră, scăparea obiectelor.

Musculatura hipotenară, ca și cea tenară, sînt constant afectate, iar atrofia interosoșilor, în special a primului interosos, precoce.

Stepajul este un semn aproape constant în cazurile avansate.

Tulburările trofice

Amiotrofiile reprezintă atributul cel mai caracteristic al distrofiei miotonice, avînd o distribuție distală și simetrică, cu lentă tendință de proximalizare. Ritmul evoluției amiotrofiilor condiționează în ultimă instanță prognosticul cazului. Atrofiile musculare nu sînt niciodată însoțite de fasciculații. În măsura progresivității lor se observă și diminuarea pînă la abolire a ROT.

Calvitia este evidentă de la vîrste tinere și adesea, poate fi simptomul care inaugurează apariția bolii într-o fratrie, fiind considerat caracterul cel mai penetrant. Calvitia frontală este prezentă într-o largă proporție la femeile afectate și adesea constituie simptomul cel mai preocupant pentru bolnave.

Hiperostoza frontală pare să intervină în geneza calvitiei prin compresiunea vascularizației foliculilor piloși între scalp și tăblia externă. Într-un studiu roentgenologic cantitativ, Lee și colab. (1972) remarcă, pe lîngă hiperostoza frontală, craniocifoză, hipotelorism și diminuarea volumului șeii turcești, într-o bună corelație cu durata evoluției afecțiunii. Modificări pneumoencefalografice variate dar necaracteristice au fost studiate dinamic de Refsum și colab. (500).

S-a descris asociația dintre distrofia miotonică și boala Paget (136).

În legătură cu manifestările acromegaloide de tipul hiperostozei frontale, prognatismului și hiperpneumatizării sinusurilor osoase s-a speculat ideea că la originea lor ar putea fi abolirea frenajului testicular asupra hipofizei.

Cataracta este un simptom care în multe familii anticipează cu generații miotonia. Cataracta miotonică este depistabilă la vîrste tinere sub forma unor condensări subcapsulare, care evoluează foarte lent, astfel încît cataracta matură se observă rar.

Disfuncțiile endocrine reprezintă un element constant în distrofia mio-

Scanned with OKEN Scanner

tonică, în special în sfera gonadelor (79). Impotența și sterilitatea sînt frecvente (99). Testiculele sînt atrofice și cu o structură histologică de tip Klinefelter, deși sexul genetic este masculin (Behani și Walton, citat după 647).

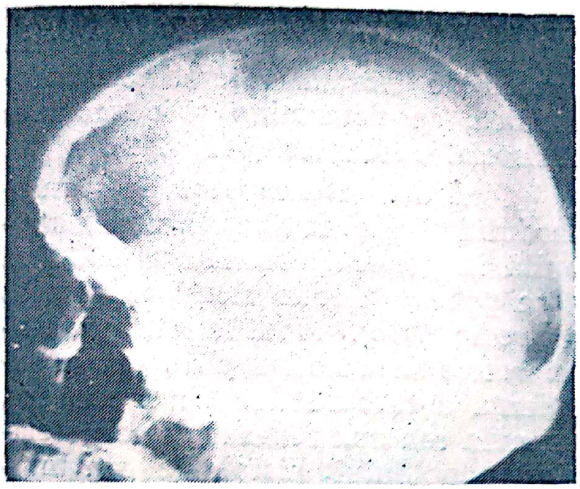


Fig. 8.9. — Hiperostoza frontală. Distrofie miotonică Steinert.

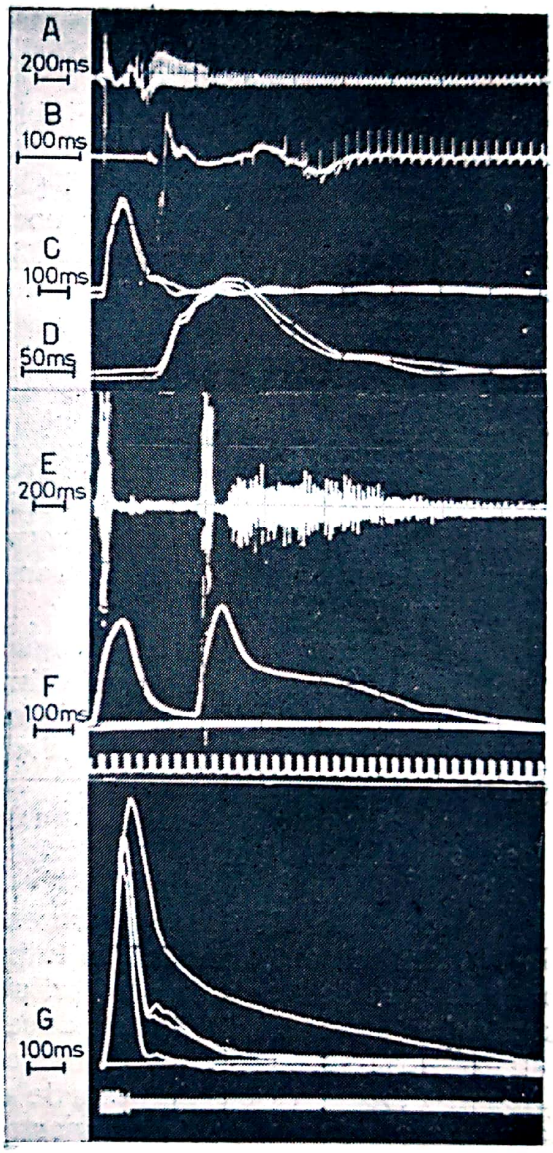


Fig. 8.10. — Miotonie.
A, B = salva miotonică; C, D = defectul de relaxare vizibil mecanografic; raportul constantelor de timp 1 : 4; E, F = stimulare cu tren de impulsuri 30 c.s. $^{-1}$ timp de 150 ms; al doilea tren evocă o salvă miotonică cu expresie mecanică; G = fenomenul warm-up; repetarea stimulării normalizează durata stării active și determină o oarecare diminuare a forței de contracție.

Datele asupra răspunsului inadecvat al secreției de insulină și asupra insuficienței pancreatice endocrine au fost (99) și rămîn contradictorii.

Studiul funcției corticosuprarenalei a furnizat informații contradictorii. Stimularea exogenă cu ACTH sau endogenă cu SU-4845 are un ecou modest asupra excreției de hormoni 17-cetosteroizi (99). Totuși, într-o sinteză asupra datelor disponibile, Winckler și Kuhn (1967) conclud asupra unei funcționalități rezonabile a corticosuprarenalei la bolnavii cu distrofie miotonică. Această concluzie a stimulat din nou cerce-

tările asupra funcţionalităţii pancreatice.

Dinamica secreţiei de insulină după injectarea intravenoasă de tolbutamidă era comparabilă cu cea din insulinom (227). Glucagonul producea hiperinsulinemie, dar creşterea glicemiei era cea aşteptată. Leucina avea acelaşi efect. O inhibiţie normală a secreţiei de insulină apare după administrarea hormonului (244, 281). Sensibilitatea la insulina endogenă şi exogenă este normală (224). Mendelson şi colab. (1969) consideră aceste vagi modificări ca fenomene de excepţie, respingînd ideea utilizării lor ca metodă de depistare precoce a distrofiei miotonice (646).

S-a semnalat, cu o anumită frecvenţă, asocierea distrofiei miotonice cu mixedemul (73), iar ca un revers al medaliei poate fi evocat sindromul Hoffmann (117, 118).

Din întreaga constelaţie endocrină, tulburările gonadice, prin limitarea fertilităţii, au o contribuţie importantă în procesul de selecţie negativă faţă de gena patologică.

Interesarea cardiacă a fost suspectată încă de Steinert (1912).

Anomaliile ECG sînt prezente la 7% din bolnavi, constînd în tulburări de ritm de tip flutter şi fibrilaţie auriculară, tulburări de conducere atrioventriculară pînă la sindrom Adams-Stockes (558). Tulburările de conducere minore au fost raportate într-o proporţie mult mai mare de cazuri (71%) (215). Deviaţia axială stîngă este prezentă la un sfert din cazuri (440). Făcînd abstracţie de aprecierile foarte diferite asupra existenţei unei cardiopatii specifice în distrofia miotonică, este neîndoielnic că anomaliile ECG sînt mult mai frecvente decît manifestările lor clinice (78, 440).

Investigaţiile de cateterism cardiac au notat un platou telediastolic şi creşterea presiunii sistolice în mica circulaţie (648). Anomaliile hemodinamice sînt fie de tip obstructiv, fie de tip restrictiv, vizînd volumul sistolic, redus drept consecinţă a unui proces de fibroză interstiţială miocardică, ce determină şi o scurtare a sistolei mecanice (341, 342).

Studiul anatomopatologic al miocardului a relevat fibroza difuză atribuită în general coronaropatiei, fără a se putea exclude totuşi un proces distrofic (215). Modificările arteriosclerotice neputînd explica marea incidenţă a tulburărilor de conducere, formula cea mai fericită de caracterizare a tabloului histologic din miocardul acestor bolnavi ar fi „degenerescenţă parenchimatoasă cu integritate vasculară“ (465). Modificările miocardice de acest tip sînt foarte similare cu cele semnalate în boala Fiedler (Arnason, 1964 citat după 342).

Riscul anestezic. Ravin şi colab. (1975) încadrează distrofia miotonică în categoria „hazardului anestezic“. Ei consideră că relaxanţii depolarizanţi trebuie evitaţi deoarece determină reacţii imprevizibile. Succinilcolina crescînd potasemia agravează miotonia. Datele asupra thiopentalului sînt contradictorii: în timp ce anestezierea repetată în decursul unei săptămîni, cu doze de pînă la 500 mg *in toto*, nu a produs accidente (326), într-o altă serie 3 din 10 pacienţi au prezentat stop respirator (235).

Riscul anestezic este condiţionat de gradul de insuficienţă ventilatorie extrapulmonară. Funcţia respiratorie studiată de Killburn şi colab. (1959) s-a dovedit foarte fragilă în condiţii de reducere a suprafeţei disponibile pentru schimburile

Scanned with OKEN Scanner

gazoase: în cadrul intercurenţelor respiratorii la aceşti bolnavi, apariţia respiraţiei Cheynes-Stockes este mai frecventă decît la orice altă categorie de bolnavi cu afecţiuni neuromusculare. Capacitatea vitală şi maximală diminuă constant pînă la 70% din valorile normale, iar ventilaţia/minut nu depăşeşte 6,4 l. Sensibilitatea la CO_2 apărea diminuată.

Miotonia diafragmului a fost descrisă radiologic (39).

Afectarea muşchiului neted a constituit subiectul a numeroase lucrări (238, 345, 475, 553, 554). Concluzia unanimă este că dilataţiile esofagiene şi megacolonul au o frecvenţă mult mai mare la steinertieni decît în populaţia generală (20%), frecvenţă comparabilă cu cea din sclerodermie şi boala Chagas. În aceasta din urmă, metacolina produce un spasm care nu apare în celelalte două afecţiuni.

Un studiu histologic (475) a pus în evidenţă degenerescenţa grăsoasă a tunicii musculare, hipereozinofilie şi în general o dezorganizare structurală globală a musculaturii netede a tractului digestiv.

În virtutea acestor date se conturează opinia din ce în ce mai justificată asupra interesării globale a musculaturii striate, netede şi a miocardului în distrofia miotonică.

Afectarea psihică. În seria lui Thomasen (1948) numai 24 din 101 cazuri prezentau o inteligenţă normală, iar Calderon (1966) consideră distrofia miotonică ca o cauză neglijată de întîrziere mintală.

În acest context studiul morfologic al creierului la aceşti bolnavi a furnizat cîteva observaţii interesante. Foix şi Niculescu (1924) au descris leziuni diencefalo-hipofizare, iar Rosman şi Kakulas (1966) menţionează heterotipii neuronale în patru cazuri dintre care trei prezentaseră întîrziere mintală şi anomalii EEG. De asemenea, au fost observate incluzii intraneuronale talamice, constituite din material fibrilar circumscris de o membrană tapetată cu ribozomi (119, 654).

Într-un studiu seriat pneumoencefalografic s-au putut pune în evidenţă dilatări moderate ale coarnelor frontale (500).

8.2.1.2.2. Forme clinice particulare

Distrofia miotonică congenitală şi infantilă. Forma congenitală a distrofiei miotonice a fost acceptată foarte recent (37, 161, 224, 415, 661), avînd ca simptome principale tulburările de supt şi un aspect particular de efilare a coastelor.

Forma congenitală este strict limitată la copiii mamelor afectate (161).

Alte simptome care accentuează şi mai mult caracterul particular al formei congenitale sînt: piciorul strîmb congenital, artrogripoza, palatul ogival, micrognaţia, diplegie facială. Faciesul acestor bolnavi a fost comparat foarte plastic cu acela al unui individ perpetuu perplex, cu buza superioară avînd un contur foarte caracteristic de accent circumflex (13). Aceste semne sînt de obicei prezente de la naştere, la toţi pacienţii.

Într-o proporţie de 75%, bolnavii prezintă hipotonie congenitală, tulburări de respiraţie şi deglutiţie şi deficit mintal, de obicei avansat.

Evoluţia ulterioară depinde în primul rînd de supravieţuirea în primele zile, perioadă care este grevată la aceşti copii de o mortalitate impresionantă. La cei care supravieţuiesc se constată treptat o ameliorare a hipotoniei, a tulburărilor respira-

Scanned with OKEN Scanner

torii şi a celor de deglutiţie; la trei luni procesul se stabilizează, pentru ca mai tîrziu să se instituie evoluţia naturală a distrofiei miotonice.

Distrofia miotonică infantilă reprezintă de fapt o DMP congenitală pe fondul căreia se grefează miotonia (143). Miotonia nu apare sub vîrsta de 9 luni (635), dar în nici un caz nu întîrzie peste un an (161). Din experienţa altora însă (322), miotonia clinică şi EMG nu este depistabilă înaintea vîrstei de trei ani (197). Pentru explicarea acestei latenţe s-a sugerat (197) existenţa unui factor „antimiotonic" de origine neurală.

În ceea ce priveşte mecanismul general de apariţie foarte precoce a distrofiei miotonice, chiar într-o expresie fenotipică incompletă, ipotezele actuale rămîn încă de domeniul speculaţiilor.

Iniţial, fenomenul a fost atribuit acţiunii antepoziţiei şi precesiunii, dar realitatea a fost ulterior contestată (339). În seria lui Thomasen (1948), cît şi în cele publicate ulterior (143, 635), figurau cazuri de sindrom miotonic „impur" cu caracter congenital. Stigmate dismorfice de tipul modificărilor cristaliniene, palatului ogival, amiotrofiilor discrete, ptozei şi strabismului, implantări vicioase a dinţilor apăreau constant, izolate sau grupate. Dodge şi colab. (1965) le descrie sub numele de „miopatie simptomatică precoce cu diplegie facială, miotonie generalizată şi întîrziere motorie". Hipotonia se remite după primii 3—4 ani, dar miotonia se accentuează.

Teoretic se pot considera următoarele ipoteze cauzale pentru distrofia miotonică congenitală:

— Un compus toxic sau hormonal de provenienţă maternă este capabil să penetreze bariera placentară. Caracterul reversibil al hipotoniei ar concorda cu o asemenea ipoteză (340 a).

— Existenţa unui factor neidentificat, controlat genetic, care determină anticipaţia, precesiunea şi variatele recombinări ale diverselor caractere fenotipice, de la un caz la altul şi de la o generaţie la alta. Penrose (1948) considera aceste fenomene ca un efect al selecţiei. Indicele de anticipaţie variază între 0,80—0,92, ceea ce incontestabil este foarte mult.

Distrofia miotonică congenitală nu trebuie confundată cu sindroamele Möebius, Prader-Willi, cu glicogenoza tip Pompe, cu miopatia centronucleară sau cu cazurile excepţionale de DMP facio-scapulo-humerală congenitală.

Miotonia disembrioplazică (Pruzanski, 1966). Sub denumirea de miotonie disembrioplazică s-a individualizat o variantă a distrofiei miotonice cu debut în prima decadă de viaţă.

Simptomele de debut constau în diferite malformaţii de tip embriopatic, amiotrofii şi disfagie. Succesiv apare şi miotonia. Diferenţele dintre această variantă şi forma congenitală a distrofiei miotonice sînt destul de relative; în schimb, diferenţierea de miotonia congenita Thomsen este foarte facilă.

Numărul de cazuri cunoscute este prea restrîns pentru a furniza informaţii plauzibile pentru o încadrare nosologică exactă. Ceea ce se poate afirma ca sigur este faptul că afectarea are loc *in utero*. Foarte probabil ca unele diferenţe de genetică mendeliană, relevabile odată cu existenţa unei cazuistici mai consistente, să facă mai convingătoare individualitatea miotoniei disembrioplazice.

Sindromul Pruzanski pare să aibă o incidenţă limitată aproape exclusiv la populaţia ebraică, caracter

Scanned with OKEN Scanner

care poate fi invocat în favoarea individualităţii sale.

Sindromul Schwartz-Jampel. Descris în anul 1962, acesta constă în nanism, miotonie, malformaţii scheletice, faciale şi oculare. Aberfeld şi colab. (1970) reiau problema denumind complexul simptomatic „miotonia condrodistrofică" şi subliniază faptul că anomaliile scheletice sînt diferite de cele prezente în distrofia miotonică.

Se pare că sindromul fusese deja observat în precedenţă (98), fiind descris ca o blefarofimoză congenitală, expresie facială bizară, hipotrofie musculară generalizată şi gripoza genunchilor. Sindromul are o mare variabilitate fenotipică (282).

Studiile EMG au pus în evidenţă o activitate bioelectrică spontană continuă (613), analogiile cu neuromiotonia fiind, din acest punct de vedere, indiscutabile. Curarizarea suspendă ABS (301).

Rezultatele testului de curarizare regională sugerează ca punct de origine al ABS repetitive susţinute, versantul muscular al PNM. Originea postsinaptică implică fie o sensibilitate excesivă la emisia spontană de mediator, fie depolarizări spontane ale membranei postsinaptice, fără legătură cu emisia spontană. Cadilhac şi colab. (1975) consideră că patogeneza activităţii repetitive nu este univocă deoarece curarizarea dă rezultate inconstante, disociind miotonia mecanică de cea electrică, prin abolirea miotoniei electrice, iar denervarea nu suspendă ABS.

Examenul ultrastructural al muşchiului a pus în evidenţă, ca o modificare oarecum constantă, prezenţa unor corpi lamelari electronodenşi, localizaţi subsarcolemic sau intermiofibrilar (403). Fowler şi colab. (1974) raportează dilatarea RS atît în muşchi, cît şi în fibroblaşti. Activitatea ACHE este difuză, avînd analogii cu distribuţia normală din muşchiul embrionar.

Studiul plăcii motorii s-a soldat cu observarea modificărilor de tip hipertrofic şi hiperplazic, asemănătoare celor observate în sindromul stiff-man (658).

Neuromiotonia. Sub numele de „sindromul activităţii musculare continue" Isaacs (1961) a descris la doi pacienţi asocierea miokimie, hiperhidroză şi hipertonie musculară difuză, care persistă în somn, şi care nu este influenţată de anestezicele generale, nici de blocarea novocainică a nervilor periferici, dar dispare spectaculos după administrarea de hidantoină (126 a). Cazuri similare au fost raportate ulterior (80, 229, 315, 358, 404, 511) sub diverse denumiri: pseudomiotonie, miokimia, neuromiotonia.

Debutul afecţiunii se situează la vîrste oscilînd între 6 şi 53 ani, iar durata între 6 luni şi 32 de ani.

Simptomatologia clinică are următoarele caracteristici:

— primele simptome apar la nivelul musculaturii membrelor, uneori în urma unei afecţiuni febrile;

— simptomul dominant sînt crampele, în general indolore, permanente, accentuîndu-se la începutul contracţiei voluntare şi cedînd tranzitoriu după repetarea mişcărilor. Mai mult decît o tulburare de relaxare, rigiditatea apare ca o prelungire anormală a contracţiei. Bolnavul se mobilizează dificil ca un cavaler medieval în armură. Hipertonia blochează ROT;

— fasciculaţii şi miokimii difuze şi continue determină transpiraţii profuze, creşterea metabolismului bazal şi a valorilor CPK seric.

Scanned with OKEN Scanner

EMG. Fenomenele miotonice lipsesc, dar există în schimb manifestări bioelectrice foarte caracteristice constînd în descărcări ritmice, constituite din potenţiale UM de amplitudine şi frecvenţă crescute ($16—50 \cdot s^{-1}$) foarte asemănătoare cu fasciculaţiile şi întrutotul identice cu dubletele sau tripletele din tetanie. Această activitate nu este influenţată de depleţia de K^+, aldosteron, prostigmină, diazepam, Ca^{++}, Mg^{++}, activatoare ale colinesterazei, dar dispare după administrare de hidantoină. Efectele infiltraţiei locale cu procaină, al curarizării locale şi al succinilcolinei intravenos sînt controversate.

Mertens şi colab. (1965) au observat persistenţa pentru 20—30 s a unei activităţi musculare de tip interferenţial, indusă iniţial prin contracţie voluntară, urmată imediat de 10—20 s de silenţiu electric, după care activitatea repetitivă se reia.

Rezumînd datele clinice şi farmacologice disponibile, în contextul investigaţiilor EMG, Isaacs (1967, 1974) vede în acest sindrom reversul miasteniei.

Anumite argumente farmacologice au focalizat atenţia asupra inervaţiei terminale (645). Tegretolul îşi explică efectul favorabil prin reducerea hiperexcitabilităţii; hidantoina intervine asupra pompei de Na^+. În aceste condiţii se realizează ceva similar cu blocul de depolarizare parţială.

Persistă şi unele nedumeriri semiologice: fasciculaţii sau miokimii? Miotonie reală sau aparentă? Dificultăţile de relaxare sînt în fond expresia activităţii fasciculante?

Modificările ultrastructurale ale inervaţiei terminale sînt foarte discrete (404). Isaacs şi Frére (1974) au observat grupaje de tip, dilatări ale axonilor terminali şi fenomene de hiperneurotizare.

Un model experimental a fost realizat cu 2-azaridenileţanol, agent neurotoxic (659 a) totuşi viteza de conducere rămîne normală (511).

Diagnosticul diferenţial cel mai important vizează aşa-numitul *Stiffman syndrome* (omul rigid) (586). În aceste cazuri, musculatura proximală este grav compromisă, cea facială fiind respectată; ROT sînt vii. Pacientul acuză intermitent spasme dureroase atroce, fasciculaţiile lipsesc, iar EMG este normală. Hipertonia dispare în somn şi în anestezie, hidantoina şi tegretolul sînt inactive, în timp ce diazepamul produce remisiunea simptomatologiei (629).

8.2.1.3. Morfologia muşchiului miotonic

Aspectul histologic al muşchiului în boala Thomsen este normal; uneori s-a semnalat o deplasare a histogramei miometrice spre valorile mari (66, 67, 185, 186). S-a susţinut absenţa fibrelor T_2B (155), sau în orice caz o netă predominanţă T_1 (478, 480). Ultrastructural se pot surprinde dilatări RS, care pot diminua suprafaţa reticulară (484, 485, 529).

Modificările structurale musculare în distrofia miotonică sînt foarte vizibile, variate, dar nespecifice. Histologia pune în evidenţă o proliferare a nucleilor care sînt în majoritate interni sau centrali (66, 479). Intensitatea modificărilor nucleare este maximală în distrofia miotonică (153). Deosebit de frecvente sînt *ring*-urile, adesea asociate cu mase sarcoplasmatice, modificări considerate multă vreme ca specifice bolii, supoziţie evident exagerată (338).

Scanned with OKEN Scanner

Atrofia T_1 (191, 481, 482, 538), foarte vizibilă în mușchiul biceps, este un aspect frecvent în distrofia miotonică, dar absent în alte miotonii și în DMP. În 25% dintre biopsii lipsesc fibrele T_2B (153). S-a observat existența de largi grupaje de tip (204). Pébin (1975) raportează un caz de miotonie recesivă cu atrofia T_2.

Toate modificările histoenzimatice descrise au fost invocate în favoarea substratului denervativ al bolii (84), dar existența „neuropatiei în miopatie" este un fapt cunoscut.

În distrofia miotonică a șoarecelui $^{2J/2J}$ în contrast cu aspectul „miogen" al mușchiului, aspectele cele mai particulare s-au observat în regiunea presinaptică: numărul de vezicule din butonul terminal este mult redus, în timp ce regiunea postsinaptică este normală (234).

O atenție deosebită s-a acordat modificărilor fusului neuromuscular. Au existat dispute în legătură cu existența (126) sau inexistența (100) leziunilor inervației intrafuzale și a multiplicării excesive a numărului de fibre intrafuzale. Reluată recent, problema a fost analizată cu tehnici adecvate, confirmîndu-se hiperneurotizarea fibrelor intrafuzale (608) și existența unui număr excesiv (pînă la 150) de fibre subțiri, histochimic reacționînd similar fibrelor T_1 extrafuzale, care rezultă probabil din *splitting*-uri frecvente (259). Se speculează posibilitatea genezei modificărilor intrafuzale în urma solicitărilor tonice susținute din mușchiul miotonic.

Nici una dintre leziunile descrise nu este specifică distrofiei miotonice, dar unele aspecte lezionale au indiscutabil o frecvență neîntîlnită în alte afecțiuni musculare: *ring*-urile, masele sarcoplasmatice, centralizarea nucleilor (551).

Investigațiile ultrastructurale nu au avut darul să releve aspecte particulare, dar au contribuit la precizarea unei anumite etapizări lezionale.

Elementele RS sînt primele afectate, suferind dilatări în special în vecinătatea benzii Z. Aspectul anormal al RS contrastează cu normalitatea sistemului T (419, 550).

Cea de-a doua structură afectată cronologic este banda Z, care suferă fracturi, îngroșări, zigzagări (551); uneori modificările structurale ale benzii Z sînt surprinzător de apropiate de cele din miopatia nemalinică (482). Degenerarea miofilamentelor, în special la nivelul benzii I, determină uneori obliterarea sarcomerelor, care coexistă cu largi dilatații rezultînd din coalescența elementelor sarcoreticulare (16, 328, 452, 620, 622).

Dezorganizarea sarcomerului creează imagini de amprentă (620, 624) sau de *ring*, imerse, în mase sarcoplasmatice (338). S-au semnalat exuberanțe ale sarcolemei în care se aglomerează mitocondrii normal structurate (299).

Mai rar elementele sarcoreticulare intricate împreună cu cele miofibrilare constituie o rețea ordonată în care, așa cum o demonstrează impregnările cu feritină, se insinuează elemente ale sistemului T (548, 549).

În musculatura oculară s-au putut descrie demielinizări terminale, dar și mioblaști în fuziune, atestînd eforturile regenerative (328).

Studiul ultastructural al miocardului, obținut prin biopsie cu ocazia implantării unui *pacemaker* pentru bloc atrioventricular, a confirmat presupunerea existenței unei fibroze, consemnînd totodată alterări ale RS și ale mitocondriilor, toate nespecifice (338).

Scanned with OKEN Scanner

8.2.1.4. EMG clinică

Traseul de contracție este normal în miotonia congenita și de tip miogen în distrofia miotonică. Unii autori (84, 394) cred în existența unor modificări convingătoare de tip neurogen.

Fenomenul bioelectric caracteristic este salva miotonică, constituită din potențiale repetitive care cresc gradat în amplitudine și în frecvență de la 90 pînă la un maximum de $150 \cdot s^{-1}$ și atenuîndu-se într-un descrescendo lent. Durata unei salve este de 1—20 s. Potențialele constitutive au amplitudine variind între 50—500 μV cu durata proprie de 1—3 ms, forma fiind monofazică, bifazică, trifazică și excepțional polifazică.

Salvele miotonice sînt evocabile prin aplicarea unui tren de 5—10 stimuli cu o frecvență de $10—20 \cdot s^{-1}$ a căror postdescărcare o constituie. Salvele miotonice pot fi evocate în afara zonei de inervație a fibrei (76 a), iar funcția sinaptică nu pare interferată (270).

Studii recente au stabilit că apariția activității fibrilatorii în mușchiul denervat coincide cu imposibilitatea acestuia de a mai manifesta o activitate bioelectrică de tip miotonic în prezența 2,4-diclorfenoxiacetatului (496 a), fapt interpretat ca o consecință a diminuării conductanței K^+ care survine după denervare. Această interpretare este concordantă cu observația lui Smith și Thesleff (1976) asupra creșterii conductanței regenerative pentru Na^+ la nivelul sistemului T în mușchiul denervat.

În distrofia miotonică se poate înregistra concomitent o activitate spontană de tip pseudomiotonic (585)

Investigațiile EMG sînt decisive pentru diagnosticul miotoniilor. Este preferabil să se practice o investigație poligrafică de stimulare, înregistrîndu-se concomitent atît comportamentul bioelectric cît și cel mecanic al mușchiului.

8.2.1.5. Biochimia mușchiului miotonic

Rezultatele investigațiilor biochimice efectuate pe material biopsic sînt adesea contradictorii. Motivele sînt multiple, cele mai semnificative fiind cele de ordin tehnic, cele condiționate de tipul de mușchi investigat și, în fine, faptul că distrofia miotonică nu este o miotonie „pură", fiind aproape imposibil, sau în orice caz foarte riscantă, diferențierea dintre modificările atribuibile miotoniei și cele rezultate în urma procesului distrofic.

Materialul ideal de studiu provine din cazurile de boală Thomsen; mai puțin utile, dar de mare interes sînt modelele experimentale de miotonie, în special cele realizate cu inhibitorii sintezei colesterolului (20, 25-diazacolesterol).

Cercetările biochimice s-au orientat spre studiul proteinelor musculare contractile, sistemului relaxant și sarcolemei.

Proteinele musculare

Sensibilitatea actomiozinei la variațiile fiziologice ale concentrației Ca^{++} este normală (529). Miozina din distrofia miotonică diferă de cea normală printr-o stabilitate mai mare la blocanții tiolici (5,8 $M/10^5 g$) și în condiții de pH alcalin (530). Aceste modificări nu pot explica fenomenul miotonic.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul relaxant

Valorile medii de Ca-*uptake* sînt normale în microzomii obținuți din biopsiile cazurilor de miotonia congenita (479, 480, 481, 529), dar există impresia că anumite cazuri, care din punct de vedere genetic aparțin formei dominante, manifestă valori subnormale ale acestui parametru (478, 485).

Efluxul de Ca^{++} a fost găsit diminuat, iar capacitatea de stocaj crescută în toate formele de miotonie (343). Pe de altă parte, afinitatea microzomilor pentru Ca^{++} era normală (462). În ansamblu, aceste rezultate sînt dificil conciliabile.

În fazele incipiente ale distrofiei miotonice se constată uneori o reducere a Ca-*uptake* (187), în tandem cu o creștere a vitezei inițiale de fixare a cationului, care compensează defectul de fixare prin această cinetică modificată (478, 490, 531).

Corelațiile dintre un posibil defect al pompei de Ca^{++} microzomale cu excitabilitatea patologică a membranei miotonice rămîn încă foarte ipotetice.

Studiul compoziției lipidice a microzomilor a pus în evidență, indiferent de apartenența genetică a cazului, diminuări ale concentrației $C_{18:1\omega9}$ (acid oleic) și $C_{18:\omega6}$ (acid linoleic). S-a sesizat și o diferență între forma recesivă și cea dominantă a miotoniei congenita, constînd în creșterea $C_{20:4\omega6}$ (acid arahidonic) în tipul recesiv și diminuarea sa în cel dominant (344).

În miotonia indusă cu 20,25-diazacolesterol, capacitatea de stocaj și rata inițială a Ca-*uptake* sînt crescute dacă pCa în sistem este mare. Capacitatea microzomilor de a inhiba ATP-aza miofibrilară este subnormală (211). Fenomene similare au fost semnalate în boala Thomsen (490), dar nu și în distrofia miotonică (559).

Sarcolema

Rezultatele obținute prin studiul fragmentelor de sarcolemă, izolate prin centrifugare fracționată, sînt de considerat sub rezerva purității relative a acestei fracțiuni (458) și a faptului că pînă în prezent, din acest punct de vedere nu a fost studiat decît modelul experimental cu 20,25-diazacolesterol.

Acumularea de dezmosterol este prezentă în serul, microzomii și sarcolema animalelor miotonice fapt confirmat numai într-un laborator pe material uman (642). ATP-azele Na^+, K^+ și Ca^{++} stimulabile din sarcolemă au activități supranormale, în timp ce enzima activată de Mg^{++} nu prezintă modificări.

Activarea intensă a Na^+, K^+ - ATP-azei a fost confirmată în mai multe laboratoare (213, 214), inclusiv pe sarcolema fibrelor miocardice (212). Enzima pare modificată din punct de vedere calitativ, întrucît în mod paradoxal, din ouabaina inhibabilă devine ouabaina activabilă (70). Implicațiile asupra funcționalității sistemelor de transport nu sînt greu de intuit.

Se presupune că dubla legătură din molecula diazacolesterolului modifică fluiditatea membranei (513, 514, 515).

Studiile de rezonanță paramagnetică de spin au pus în evidență existența unor spectre distincte pentru membranele eritrocitare în distrofia miotonică (82). Starea fizică a acestor membrane se caracterizează printr-o fluiditate mai mare și o polaritate mai redusă, valorile parametrului de ordine S și a constantei de cuplare izotropă a azotului a_N, fiind inferioare valorilor de control (83).

Scanned with OKEN Scanner

Fosforilarea componentei *a* din membrana eritrocitară (GM=90 000—100 000) este semnificativ redusă (514), semnalîndu-se totodată o deprimare a activităţii proteinchinazice (513).

Aceste studii pe membrane extramusculare tind să demonstreze caracterul generalizat al defectului de membrană în distrofia miotonică.

Studiul membranelor microzomale izolate de la animale tratate cu 2,4-diclorfenoxiacetat a permis constatarea foarte interesantă a activării p-nitrofenilfosfatazei K-independentă (enzima „bazală"), fără afectarea variantei enzimatice K-dependente sau a Na^+, K^+-ATP-azei. Enzima pare a controla transferul pasiv al K^+ fiind ataşată ionoforilor specifici. Aceste rezultate indică, ca efect primar al acizilor carboxilici, o creştere a fluxului pasiv de K^+ compensat parţial de reducerea conductanţei Cl^- (64).

Un alt fapt interesant este sensibilitatea deosebită a plachetelor bolnavilor steinertieni la adrenalină (52). Activarea plachetară implică probabil interacţiunea între Ca^{++} şi un sistem troponină-tropomiozină, similar celui muscular (15).

Datele disponibile conturează următoarele mecanisme posibile pentru modificările de conductanţă în membranele miotonice:

— defectul structural al unui ipotetic component macromolecular, al sistemului conductanţei Cl^-, analog antibioticelor polienice (nistatin, amfotericina B) din membranele artificiale;

— deficit sau defect al unui component secundar, complementar componentului macromolecular, situaţie similară interacţiunii antibiotic-colesterol în membranele artificiale;

— limitarea conductanţei prin tranziţia allosterică a *carrier*-ului sau ionoforului.

Primul mecanism nu a fost confirmat încă, cel de-al doilea este ilustrat de modelul de miotonie prin diazacolesterol, iar cel de-al treilea de miotonia indusă de acizii carboxilici.

Într-un studiu foarte recent, Hull şi Roses (1976) analizează stoichiometria transportului Na^+ şi K^+ prin membrana eritrocitară, în distrofia miotonică. Fără a confirma diferenţe între miotonic şi control în ceea ce privesc efluxul de Na^+ ouabaino-sensibil, influxul de K^+ ouabaino-sensibil şi insensibil, rezultatele lor relevă însă un raport stoichiometric modificat al schimbului Na^+—K^+ de la valoarea 3 : 2 în hematiile de control, la raportul 2 : 2.

Deşi diversele variante de miotonie sînt identice din punct de vedere al creşterii fluidităţii membranelor, ele diferă în ceea ce priveşte capacitatea de fosforilare a proteinelor benzii III şi în stoichiometria pompelor de Na^+ şi K^+, modificate numai în distrofia miotonică.

8.2.1.6. Ipotezele explicative ale fenomenului miotonic

Ipoteza Cl^-. Într-o primă aproximaţie, mecanismul miotoniei a fost abordat cu tehnici microelectrofiziologice. Studiile efectuate pe fibre musculare provenind de la capre care prezentau distrofie miotonică genetică, fenotipic foarte apropiată de boala umană, au relevat cîteva modificări ale parametrilor electrici ai membranei.

Impedanţa sarcolemei creşte evident (75), dar Pm nu este modificat nici în miotonia congenita (363), nici în miotonia caprei (394). Comporta-

mentul PA este de asemenea normal, inclusiv în modelul indus de acizii dicarboxilici (394).

Faptele se prezintă diferit în distrofia miotonică unde impedanţa sarcolemei este normală, iar capacitatea sa electrică crescută ca şi viteza de depolarizare (362). Valoarea Pm este subnormală, dar probabil fără legătură cu miotonia, deoarece pragul critic de depolarizare nu este modificat (394, 507).

Depolarizarea repetitivă a sarcolemei miotonice a fost demonstrată fără dubii prin înregistrări cu microelectrozi (271, 394, 424).

Studiul proprietăţilor de cablu ale fibrei miotonice umane şi din modele experimentale cu inhibitori ai sintezei colesterolului, indică creşterea rezistenţei cu un factor oscilînd între 2—2,5, fără variaţii importante ale capacităţii şi ale PR (524).

Relaţia curent-voltaj în modelul cu diazacolesterol era lineară între limitele de — 25 mV hiperpolarizare şi 12 mV depolarizare, dar mai abruptă decît la normal, confirmînd creşterea impedanţei membranei. Pragul PA nu era semnificativ modificat faţă de PR menţinîndu-se la aproximativ —12 mV PA avea un *overshoot* de 20 mV. Toţi aceşti parametri certifică normalitatea G_{Na}. Este puţin probabilă afectarea transportului K^+, întrucît aceasta ar determina o scădere a Pm. Rămîne alternativa diminuării conductanţei Cl^- (75).

În cursul studiilor vizînd aprecierea cantitativă a conductanţei Cl^- (G_{Cl}) în muşchiul striat, s-a observat că substituirea acestui anion, a cărui conductanţă reprezintă 70% din conductanţa totală de repaus, cu un anion impermeant de tipul sulfatului de metil, produce o instabilitate de tip particular a sarcolemei, care tinde să se descarce în mod repetitiv după o stimulare unică (203, 292, 369).

Fibrele musculare de capră miotonică, din modelul diazacolesterol şi din unele miotonii umane, au un comportament similar, iar fibrele normale imerse într-un mediu hipoclorurat se comportă în mod miotonic (74).

Rezumînd particularităţile comune fibrelor miotonice rezultă că activitatea repetitivă care urmează unui curent depolarizant corespunde unei G_{Cl} redus la 20% din valorile normale, cu un PA prelungit datorită unei pante line de decrement, cu un mare postpotenţial negativ, cu pierderea capacităţii de acomodare la o intensificare progresivă a stimulului şi cu reducerea reobazei la 30% din valorile normale.

Reluînd analiza microfiziologică a membranei miotonice cu tehnici ameliorate, Bryant şi Morales-Aguilera (1971) precizează că G_{Cl} reprezintă doar 1/8, iar G_K dublul valorilor normale.

G_{Cl} este considerată constantă şi independentă de fluctuaţiile Pm (5, 308), nefiind deci o conductanţă dinamică, cum sînt cele pentru Na^+ şi K^+. Este posibil ca un shunt al acestei constante să producă un fenomen regenerativ, aşa cum este miotonia (59).

Utilizînd modelul matematic al membranei în formularea Hodgkin-Huxley (59), sau în cea mai recentă propusă de Adrian şi Peachey (1973) (31), s-a reuşit simularea potenţialelor repetitive în cadrul unui program computerizat, care considera reducerea G_{Cl}. Modelele au corespuns şi la testarea simulată a acţiunii unor substanţe antimiotonice care inhibă G_{Na}.

Modelul miotonic indus de acizi carboxilici ilustrează în mare măsură

Scanned with OKEN Scanner

ipoteza Cl^- (75, 565). Totuşi, un efect toxic al acestor compuşi este foarte suspect (263, 264, 394), fiind recunoscut chiar de unii dintre promotorii modelului (560).

Cercetări succesive (342, 524) au confirmat ipoteza diminuării G_{Cl} în miotonia indusă de acizii carboxilici.

Structura chimică a derivaţilor acizilor carboxilici are un rol decisiv asupra proprietăţilor miotonice: saturarea dublelor legături din inele diminuă activitatea ca şi existenţa mai multor grupări carboxil; substituirea grupării monocarboxilice aboleşte acţiunea miotonică. Poziţia carboxilului şi a altor grupări în moleculă este critică: poziţia optimă este poziţia 9; interpolarea unor grupări între inelul aromatic şi gruparea carboxil are un efect negativ. Compuşii cei mai activi au GM cuprinse între 199—298.

Mecanismul molecular de acţiune al acizilor carboxilici ar consta în ancorarea grupărilor hidrofobice ale moleculei pe inelul extern al ionoforului Cl^-, în timp ce grupul carboxil activ reacţionează electrostatic cu grupările polare din canal, cauzînd blocarea sterică a conductanţei.

Dacă nu există dubii asupra realităţii modificărilor G_{Cl} în miotonie, persistă totuşi interogativul dacă aceste modificări sînt primitive şi mai ales general aplicabile. În acest context trebuie menţionat faptul că G_{Cl} este normală în fibra musculară provenind de la bolnavi cu miotonie distrofică (59), existînd argumente în favoarea caracterului secundar al diminuării G_{Cl} (64).

Ipoteza Na^+—K^+. În paramiotonie şi în paralizia periodică paramiotonică există o evidentă depolarizare a membranei musculare, dar o anumită pozitivare a valorii pragului PA nu pledează pentru o eventuală interferare a mecanismelor active de transport (394).

Brody (1973) a observat acţiunea stimulatoare a acizilor carboxilici asupra p-paranitrofenilfosfatazei K^+-independentă, interpretînd-o ca activatoare posibilă a efluxului pasiv; în această optică modificările G_{Cl} sînt secundare tendinţei de depolarizare. Hipopolarizarea membranei poate rezulta şi din creşterea G_{Na}: atît hidantoina cît şi Ca^{++} reduc direct sau indirect acest parametru (28a, 652).

Imediat după încetarea activităţii contractile are loc o diminuare a impedanţei membranei, fenomen care ar putea explica întreruperea activităţii repetitive şi fenomenul de „warm-up“ (524).

Morton şi col., (1975) au pus în evidenţă efectul inhibitor al TTX asupra miotoniei.

Tendinţa spontană de depolarizare (394), foarte evidentă în distrofia miotonică (363), luînd forma unei postdepolarizări cumulative, poate iniţia o activitate autogeneratoare, fenomen depinzînd de integritatea sistemului T (8) în care are loc o acumulare de K^+; G_{Cl} are rolul de a shunta polaritatea sistemului T pe care conductanţa scăzută a sarcolemei nu o poate realiza.

Ipoteza Ca^{++}. Ipoteza Cl^- nu satisface integral exigenţele explicative impuse de circumstanţele variate în care survine miotonia. Interpretînd iniţial miotonia mecanică ca o consecinţă a inabilităţii relative a sistemului relaxant, s-a investigat dinamica Ca-*uptake* în muşchiul miotonic. Rezultatele au fost contradictorii: Ca-*uptake* microzomal era normal la capra miotonică (4) şi la o parte din cazurile de miotonia congenita (482, 529), în timp ce în dis-

Scanned with OKEN Scanner

trofia miotonică, rata inițială de captare apărea crescută (530), dar valoarea totală medie rămînea normală, deși valorile individuale erau foarte disperse (480, 482, 484, 530). Diminuarea Ca-*uptake* a fost interpretată ca expresie a efluxului excesiv, a cărui consecință este activarea prelungită a extra-ATP-azei (480), fenomen observat și în modelul de miotonie indus de diazacolesterol (560).

Studiile de microscopie electronică (299, 482, 551) au subliniat că modificarea structurală cea mai constantă în mușchiul miotonic este dilatarea sistemului sarcotubular, care se soldează cu reducerea suprafeței active disponibile pentru transportul de Ca^{++}. Totuși, corelația între timpul de relaxare și Ca-*uptake* nu este semnificativă (482), ceea ce demonstrează interpoziția altor mecanisme.

Modelul de miotonie realizat cu acizi carboxilici s-a demonstrat a fi foarte sensibil la variațiile concentrației extracelulare de Ca^{++}: dacă în absența acestui cation stimulul unic induce răspunsul miotonic, în prezența sa declanșarea activității repetitive este mult mai dificilă, iar o concentrație exterioară de 8 mM abolește miotonia (76).

$Ca^{++}_{(e)}$ condiționează parametrii m, n și h care definesc gradul de activare sau inactivare a $\bar{G}_{Na}$ și $\bar{G}_{K}$, deplasîndu-le pe axa voltajului (31).

Influxul și efluxul Cl^- depind de variațiile $Ca^{++}_{(e)}$, substituirea cationului determinînd o creștere sensibilă a *turnover*-ului Cl^- (526). Considerînd aceste aspecte cantitative s-a putut imagina un model matematic al membranei miotonice care are în vedere existența unui influx Ca^{++} caracterizat printr-un lung histerezis, adică de circa patru ori mai mare decît valorile normale. Persistența influxului Ca^{++} la niveluri depolarizante peste o perioadă critică, creează condițiile regenerative pentru acumularea de Ca^{++}, cu efecte electromecanice de tip miotonic. Alți factori dependenți de timp pot interveni în mod adițional (activarea lentă a curenților de Ca și Na, rectificarea întîrziată a sarcolemei, acumularea K în sistemul T) (222). Mecanismul probabil (492), care determină totuși sistarea activității repetitive, conferindu-i caracterul amortizat, se bazează, pe de o parte, pe scăderea pCa, ceea ce diminuă influxul cationului, iar pe de altă parte, pe însăși inactivarea $\bar{G}_{Ca}$.

Relația Ca^{++}—Cl^- a fost analizată în cadrul acestui model matematic (493), demonstrîndu-se că în condițiile menținerii permanente a valorilor G_L în limite normale, membrana este perfect compatibilă cu o activitate de tip miotonic, care depinde numai de $\bar{G}_{Ca}$ și $\bar{G}_{Na}$.

Gillis și Maes (1973), lucrînd pe preparate Natori obținute din biopsii musculare de la bolnavi cu miotonia congenita, măsoară un timp de contracție normal, dar un timp de relaxare mult prelungit după aplicarea unor microcantități de Ca^{++}.

Există și argumente farmacologice în favoarea rolului Ca în geneza miotoniei: procainamida antagonizează eliberarea Ca^{++} din RS, indusă de cofeină (251, 275). 2,4-diclorfenoxiacetatul s-a dovedit a fi un puternic inhibitor al pompelor de Ca^{++} sarcoreticulară (560) și mitocondrială (495). În același context trebuie menționat ca un argument al originii intrinsec musculare a fenomenului miotonic, insensibilitatea sa la curara (218, 272), diazepam (559) și dantrolen (8).

ATP-aza Ca^{++}-stimulată manifestă o activitate crescută în sarco-

Scanned with OKEN Scanner

lema animalelor devenite miotonice în urma administrării cronice de 20,25-diazacolesterol (212, 213, 459). Acelaşi efect de activare este exercitat şi asupra Na^+, K^+ — ATP-azei.

Pentru moment, caracterul contradictoriu al rezultatelor privind relaţiile Ca-miotonie impun rezerve interpretative. Faptul că experienţele cu tehnica voltage-clamp nu au pus în evidenţă un curent Ca, în ciuda influxului incontestabil coincident depolarizării, nu reprezintă un impediment, deoarece transferul se face fie prin schimb cu un cation intern, fie prin intermediul unui complex neutru electric, sau, în fine, un alt curent anulează curentul de Ca (492, 493).

8.2.2. Paramiotonia Eulenburg

Eulenburg (1886) a descris un tablou clinic caracterizat prin miotonie indusă de frig, denumindu-l „Paramyotonia congenita". Poziţia nosologică a acestei afecţiuni a fost foarte controversată (280) pînă cînd studiul sistematic al lui Becker (1970) a confirmat individualitatea genetică a afecţiunii. Există autori care au raportat intricări simptomatice cu miotonia pură (280) sau cu paralizia paroxistică hipokaliemică (134).

Simptomatologia clinică. Fenomenele paramiotonice sînt congenitale şi se caracterizează prin apariţia, după expunere la frig, a unei contracturi tonice care cedează doar la căldură, de obicei în cîteva minute. Faţa şi mîinile sînt constant afectate. Mimica e rigidă, creîndu-un straniu decalaj faţă de conţinutul dialogului. Uneori mamele sesizează dificultăţi la supt sau incapacitatea copilului de a redeschide ochii după spălare cu apă rece; adesea fantele palpebrale devin atît de înguste, încît creează mari dificultăţi datorită restrîngerii cîmpului vizual. Contractura feţei nu implică şi fatigabilitate.

La mîini, primul simptom este o inabilitate a mişcărilor fine, după care se instalează contractura tonică a muşchilor mici şi eventual a musculaturii antebraţelor, care se imobilizează în semiflexie şi uşoară abducţie. Mîna strînsă pumn nu mai poate fi deschisă.

După faza de contractură succede pareza sau, mai corect, slăbiciunea muşchilor afectaţi de paramiotonie.

Membrele inferioare sînt cel mai puţin afectate: discrete dificultăţi de mers şi mai ales de ridicare din poziţie ghemuită.

În mod excepţional apare o redoare a limbii şi a musculaturii implicate în deglutiţie (după consum de îngheţată). Limitarea mişcărilor globilor oculari cu diplopie, torticolis sau interesarea centurii scapulare, au fost rareori semnalate. Uneori după tuse sau strănut intervine o contractură a muşchilor abdominali.

Cazurile cu paralizii generalizate, respectînd musculatura feţei, mimînd adinamia episodică (313, 373, 374, 528) sînt excepţionale, dar ridică probleme dificile de diagnostic diferenţial.

Frigul „catalizează" paramiotonia (373), decisivă fiind nu temperatura absolută, ci procesul de răcire, paramiotonia fiind evidentă doar la grupele musculare expuse.

Repetarea mişcării nu ameliorează contractura decît la începutul expunerii la frig; din contră, se semnalează frecvent miotonia paradoxală.

Sarcina poate agrava considerabil paramiotonia, în timp ce intercurenţele infecţioase, ciclul men-

strual sau climaxul nu au nici o influenţă; pentru moment, alcoolul ameliorează simptomele, pentru ca în ziua următoare „mahmurul" să fie mai intens afectat.

Hipotiroidismul produce generalizarea şi agravarea paramiotoniei, la care se asociază şi o fatigabilitate musculară independentă de expunerea la frig (34).

Paramiotonia persistă toată viaţa. În condiţiile unei vieţi civilizate, capacitatea de muncă nu este influenţată; totuşi, la activităţile în aer liber (sport, serviciu militar) paramiotonicii sînt handicapaţi şi expuşi la situaţii penibile.

La majoritatea bolnavilor percuţia limbii relevă miotonia mecanică, indiferent de temperatură. Proba este mai puţin concludentă la alte grupe musculare.

Miotonia activă este prezentă la jumătate din cazuri, mai ales sub forma fenomenului „lid-lag".

EMG. Paralel cu scăderea temperaturii se înregistrează diminuarea amplitudinii PE muscular (505).

Activitatea miotonică este atipică (145, 510). Se consideră că reducerea temperaturii eliberează un mecanism-*trigger* la nivelul sarcolemei.

Fenomenele paramiotonice nu sînt condiţionate de variaţii ale potasemiei (504, 506).

Biochimia musculară. Informaţiile sînt extrem de sumare: s-a semnalat un conţinut dublu în acizi graşi liberi în sarcolema fibrelor provenite din biopsia unui caz tipic (347).

Morfologia musculară. Histoenzimologic se constată o diferenţiere precară a mozaicului muscular şi sporadic, hipertrofie T_2 (618).

Într-un caz autopsiat, singura leziune observată a fost atrofia corpilor ciliari (131).

Coexistenţa cazurilor de paramiotonie şi de adinamie episodică în aceeaşi familie (627), precum şi studiul atent al cazuisticii mondiale (35) indică, în ciuda autonomiei lor genetice, numeroase analogii între paramiotonie, miotonii şi paraliziile paroxistice diskaliemice. În acest sens, fenomenul miotonic prezent în paramiotonie îşi găseşte probabil explicaţia cea mai plauzibilă în contextul ipotezei $Na^+ — K^+$.

8.2.3. Paralizia periodică paramiotonică

Considerată multă vreme ca o variantă a paramiotoniei, sau chiar confundată cu aceasta, paralizia periodică paramiotonică (PPP) a fost reconsiderată recent (35).

Bolnavii prezintă lungi perioade de astenie independente de frig. Fenomenele sînt mai accentuate distal.

E M G. Traseele intercritice sînt normale. În perioadele de fatigabilitate se pot înregistra fenomene pseudomiotonice care se intensifică la frig (paramiotonie electrică) fără a fi modificate de mişcările voluntare (miotonie electrică paradoxală) (370). EMG a fibrei unice a precizat că uneori originea activităţii repetitive este presinaptică. Transmisia neuromusculară manifestă fluctuaţii, iar PA are un *jitter* prelungit. Tensilonul potenţează activitatea paramiotonică, de unde impresia unei hiperpolarizări în prezenţa ACH (368).

Diferenţierea între paramiotonie şi PPP pe baza unor criterii EMG, nu rezultă a fi posibilă (137, 232). Singurul studiu ultrastructural al muşchiului nu a relevat modificări caracteristice (628).

Datele actualmente disponibile asupra miotoniei permit următoarele concluzii:

Scanned with OKEN Scanner

— fenomenul miotonic este intrinsec muscular;

— nu există un mecanism unic care să condiționeze fenomenul miotonic;

— miotonia este o afecțiune de membrană, generalizată, depășind sfera sarcolemei; este neclar de ce afectarea celorlalte tipuri de membrană rămîne fără expresivitate clinică.

8.2.4. Paraliziile paroxistice disionice

Terminologia rezervată manifestărilor musculare consecutive unor variații patologice ale gradientelor ionice intra/extracelulare rămîne încă nesatisfăcătoare. Termenul generic adoptat încearcă să se substituie termenilor improprii, deși de largă circulație în literatură. Într-adevăr, paraliziile sînt adesea doar adinamii, implicațiile Na^+ în patogeneza acestor afecțiuni este certă, iar atributul „periodic" este în fond inexact, cel de „paroxistic" fiind mai pertinent.

8.2.4.1. Metabolismul normal al K^+ muscular

Ionul K^+ este prin excelență intracelular, raportul $K^+_{(i)}/K^+_{(e)}$ cifrîndu-se la 30/1 (70—400/3,5—5 mEq/l). Permeabilitatea sarcolemei pentru K^+ ($5{,}8 \cdot 10^{-7}$ cm/s) este de 70 ori mai mare decît pentru Na^+, corespunzînd unui potențial de repaus de —90 mV. Menținerea gradientului de concentrație $K^+_{(i)}/K^+_{(e)}$ este posibilă printr-o expulsie continuă $Na^+_{(i)}$ paralelă influxului de $K^+_{(e)}$, procese endergonice cuplate. Aportul energetic este furnizat de ATP chiar la nivelul canalelor cu permeabilitate ionică selectivă, situate în sarcolemă, unde studiile topochimice au localizat și enzima corespunzătoare, ATP-aza Na, K-dependentă (588). Procesul de schimb ionic se desfășoară cu o viteză dependentă de valoarea gradientului de concentrație, dar care crește critic odată cu apariția potențialului de acțiune propagat (PA) ce antrenează modificări ample de conductanță (325).

K^+ nu este distribuit uniform în apa musculară, aproximativ 10% fiind concentrat la nivelul benzii I (199), legat de proteine și glicogen. Această fracțiune a $K^+_{(i)}$ este probabil osmotic inactivă.

Glicogenogeneza este acompaniată de un influx de K^+ (0,34 mEq/g glicogen), iar glicogenoliza inversează sensul curentului potasic, ambele procese fiind totodată cuplate cu activitatea pompei de Na (49). Pompa electrogenică de Na^+ colaborează indirect la reglarea accesului intracelular al glucozei, eliminînd excesul de cation care pătrunde simultan cu hexoza, ambii vehiculați de același *carrier* dar afectați unor centre active distincte. Mecanismul pasiv de acces al Na^+ este numai parțial decuplat de pompa electrogenică.

În conformitate cu ipoteza asociație-inducție (361), semnificația K^+ pentru geneza Pm rezultă din ecuația:

$$Pm = \frac{RT}{F}\,(C - \ln K_K(K^+_{(e)}) \qquad (1)$$

unde C = constantă celulară.

K_K = constantă de asociere a $(K^+_{(e)})$ la centrii anionici ai sarcoplasmei, cînd $K_K > K_{Na}$

Valorile Pm și ale PA (condiția $K_K > K_{Na}$), calculate conform ecuației (1), coincid rezonabil cu cele obținute experimental.

Scanned with OKEN Scanner

Tipul relaţiilor de schimb K^+/Na^+ rezultă din caracterul electrogenic al transferului K^+ condiţionat de pompa de Na^+ funcţionînd endergonic. Raportul de schimb este aproximativ echiunitar. Randamentul energetic al funcţiei de transfer este net ameliorat de efectul inductiv al „carrier"-ului (237) care determină — printr-un mecanism de tranziţie allosterică — o transformare cooperativă adecvată, favorabilă variaţiilor de permeabilitate selectivă dirijată, efect pînă la un punct independent de gradientele de distribuţie (starea tranzitorie) ionică existente (101, 361).

Aceste randamente sînt estimate astfel:

$$1\,Na^+_{(e)}/3 \sim P \text{ şi}$$

$$1\,K^+_{(i)}/2 \sim P$$

Intervenţia enzimei specifice Na^+, $-K^+$-activabilă Mg-dependentă beneficiază şi de coincidenţe topografice, enzima şi Na^+ fiind localizate în interiorul sistemului transversal T (688). Procesul implică două etape succesive, care se desfăşoară în flux continuu (588):

$$Na^+_{(i)} + ATP + E \longrightarrow (Na^+ \cdot E \sim P) + ADP$$

$$Na^+_{(i)}\left[\cdot E \sim P + K\right]^+_{(e)} \longrightarrow Na^+_{(e)} + K^+_{(i)} + Pi + E$$

8.2.4.2. Paralizia paroxistică familială hipokaliemică

Paralizia paroxistică familială (PPF) este o afecţiune pur musculară cu o simptomatologie caracteristică.

Simptomatologia clinică. Elementul particular este criza de tetrapareză (plegie) flască, care survine de obicei matinal, în plină sănătate, interesînd progresiv motilitatea membrelor şi a trunchiului, dar respectînd mişcările respiratorii şi mimica. Musculatura proximală este mult mai intens afectată decît cea distală, mişcările degetelor fiind posibile chiar în crizele foarte severe.

Primele crize apar de obicei în jurul vîrstei de 20 de ani, frecvenţa ca şi gravitatea lor manifestînd o tendinţă evidentă de atenuare, fiind perfect posibilă dispariţia lor completă în jurul vîrstei de 35 de ani, mai ales la persoane de sex feminin.

S-au identificat o serie de factori capabili să precipite apariţia crizei: excesul de hidraţi de carbon, repausul după un exerciţiu fizic viguros, emoţiile şi frigul.

Crizele pot fi declanşate prin administrare de glucoză şi insulină intravenos şi mai puţin constant prin injectarea de mineralocorticoizi (393). Simptomatologia se instalează progresiv în decurs de 1—2 ore, iar durata crizei variază între 4—24 de ore, deşi în formele severe ea se poate prelungi cîteva zile.

Pareza este însoţită de areflexie osteotendinoasă.

Psihicul nu este afectat, astfel încît „aura" paretică poate fi sesizată de subiect în timp util, cînd un exerciţiu fizic intens, prompt instituit, împiedică generalizarea deficitului motor.

Administrarea de KCl (4—10 g/oral) reversibilizează fenomenele paretice în decurs de 1—3 ore, de obicei fără sechele, deşi în cazurile cu crize frecvente au fost descrise „miopatii reziduale" (160, 393, 445). Cu aceste rare excepţii, bolnavii sînt asimptomatici intercritic.

ECG este caracteristică pentru hipopotasemie (apariţia undei U proeminente, aplatizarea undei T, prelungirea segmentelor PR, QRS şi QT şi denivelarea segmentului ST).

Scanned with OKEN Scanner

Ionograma serică relevă de obicei o hipokaliemie sub 3 mEq/l, tendința spre hipopotasemie anticipînd cu cîteva zile debutul crizei (445). Trebuie totuși menționat că aproape un sfert din crizele paretice coincid cu o normo- sau chiar cu o hiperpotasemie (445). Modificările ionice sînt mai nete în sîngele eferent maselor musculare paretice, comparativ cu cel care drenează musculatura indemnă (55).

Fig. 8.11. — Miopatie vacuolară: paralizie paroxistică hipokaliemică postcritic (tricromie Masson).

Valorile potasemiei se corectează spontan, ECG anticipînd ameliorarea clinică.

EMG nu este modificată intercritic. În timpul crizei densitatea traseului diminuă progresiv în concordanță cu gradul de pareză (166, 300, 445, 578). Fenomenele de tip miotonic sînt rare (304, 507).

Claes și Martin (1968) raportează o reacție pseudomiastenică cu facilitare posttetanică, considerînd-o o probă valoroasă pentru evidențierea modificărilor de excitabilitate în mușchii clinic neafectați.

Morfopatologia musculară. Aspectele morfologice musculare diferă net în funcție de momentul prelevării biopsiei: dacă în general, intercritic, modificările sînt minime sau nule, în biopsia recoltată în timpul sau imediat după criza paretică, leziunile sînt evidente.

Aspectul cel mai caracteristic este miopatia vacuolară, care poate fi surprinsă doar într-o perioadă limitată de timp postcritic. Vacuolele reprezintă în fond vezicule dilatate, delimitate de o membrană, derivînd din RS (48, 395, 445, 578). Proliferarea RS pînă la formarea unei rețele bogate a fost consemnată de numeroase cercetări (177, 254, 300, 393, 428). Se consideră în mod justificat că vacuolele rezultă prin coalescența dintre compartimentele RS și ale sistemului T proliferate și dilatate.

Vacuolele sînt unice sau multiple, cu dimensiuni variind între 1—40 µm, uneori compartimentate prin septe.

A. Engel (1970) imaginează un adevărat ciclu al vacuolizării, constînd în următoarele etape:

— Formarea de numeroase vezicule dilatate, derivînd din RS și conținînd uneori depozite calcificate. Alteori se observă structuri tubulare bizare și lamele osmiofile derivînd de data aceasta din sistemul T (vacuole floride). Uneori calcificările constituie leziunea predominantă, vi-

Scanned with OKEN Scanner

zibile sub forma unor inele concentrice (651).

— Proliferarea sistemului T care funcţionează ca o sursă de membrane pentru manşonarea vacuolelor floride (vacuole intermediare).

trundă în compartimentul vacuolar, iar lichidul extracelular vine în contact cu miofilamentele.

Conţinutul vacuolelor nu este uniform, fapt explicabil prin reactivitatea diferenţiată a diverselor ti-

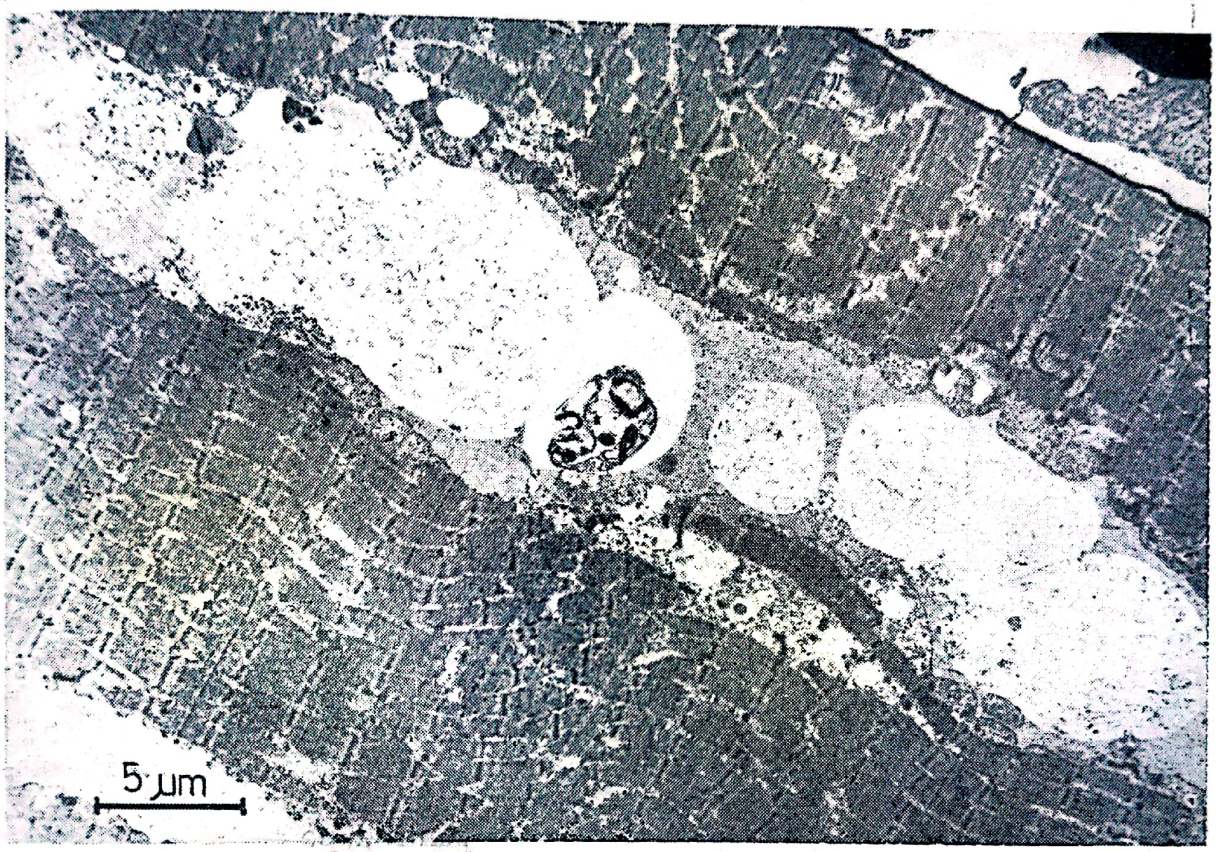


Fig. 8.12. — Vacuole conţinînd segmente de miofilamente şi detritusuri osmiofile, ca şi cantităţi moderate de glicogen (MF).

— Componentele sechestrate în spaţiul vacuolar se omogenizează constituind o matrice (vacuole mature). Spaţiul vacuolar comunică cu sistemul T proliferat, fapt demonstrat de penetrarea peroxidazei.

— Spaţiul vacuolar este modelat prin invaginaţii ale membranei limitante sub presiunea depozitelor de glicogen.

— Ruperea membranelor limitante permite glicogenului şi altor componente sarcoplasmatice să pă-

puri de fibră (177). În fibrele atrofice, în locul leziunilor vacuolare se observă agregate tubulare, derivate ale RS (254, 428).

Leziunea vacuolară nu este specifică PPF (555) fiind semnalată în miopatia clorochinică, în glicogeneza prin deficienţa maltazei acide (177). Este controversată participarea aparatului Golgi în geneza vacuolelor, participare evidentă în miopatia prin deficienţă de maltază acidă, dar nu şi în miopatia clorochinică (177).

Scanned with OKEN Scanner

În ariile juxtavacuolară, ca şi intravacuolar, s-a observat o activitate fosfatazică acidă, ceea ce înseamnă că cel puţin unele vacuole reprezintă lizozomi secundari (177).

Fig. 8.13. — Fibre „Scufiţa roşie": acumulări PAS-pozitive subsarcolemice. Paralizie paroxistică hipokaliemică, intercritic (Allochrom Lillie).

Rămîne de precizat dacă elementele RS au fost sursa, calea de transport sau chiar ţinta acestei hidrolaze, întrucît nu există corespondenţe precise între activitatea enzimatică şi tipul de leziune ultrastructurală. Fosfataza acidă a fost observată şi în triadele normale.

Degradarea conţinutului vacuolar pe cale enzimatică poate fi facilitată de un anumit mediu ionic particular. Leziunea vacuolară este fără îndoială expresia cataclismului osmotic concomitent crizei. Foarte probabil că există un gradient osmotic între compartimentul sarcoplasmatic şi cel intravacuolar, gradient orientat spre sarcoplasmă. Pereţii vacuolelor sînt fisuraţi permiţînd invazia de Ca^{+}, fapt care explică stare de contractură a unor miofibrile adiacente dilataţiilor vacuolare. În final se ajunge la o dezorganizare a structurii contractile.

Pinocitoza marcată, ca şi *swelling*-ul mitocondrial confirmă influxul hidric (300).

În zona perivacuolară se constată şi o hiperreactivitate pentru NADHTR şi citocromoxidază, în special în fibrele T_1.

Material PAS pozitiv a fost decelat intermiofibrilar pe secţiuni semifine (174). Depozitele PAS subsarcolemice foarte caracteristice figurează fibrele „Scufiţa Roşie".

Un aspect ultrastructural mai particular îl reprezintă agregatele tubulare, compuse din 20—30 tubi paraleli („orgă"), plasate subsarcolemic, măsurînd aproximativ 100 Å, dar prezentînd pe traiect dilatări de peste 700 Å (254, 428).

Majoritatea autorilor (174, 429, 442, 578) consideră procesul de vacuolizare reversibil; alţii neagă reversibilitatea sa (276), afirmînd chiar că între morfologia intercritică şi cea postcritică sînt doar deosebiri cantitative (428).

Incontestabil, miopatia vacuolară reziduală reprezintă suportul cazurilor cu simptomatologie permanentă (160, 393, 428, 445). În aceste cazuri, depozitele calcice sînt foarte frecvente. Prezenţa fosfatazelor acide (651) facilitează formarea $CaHPO_4$. Existenţa *inelelor tip Liesegang* sugerează o stare coloidală a substan-

Scanned with OKEN Scanner

În ariile juxtavacuolară, ca şi intravacuolar, s-a observat o activitate fosfatazică acidă, ceea ce înseamnă că cel puţin unele vacuole reprezintă lizozomi secundari (177).

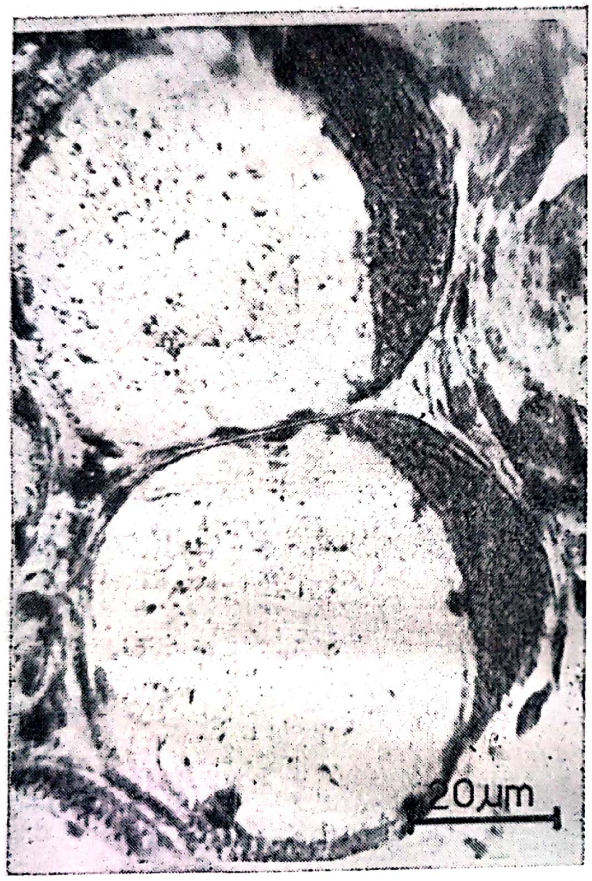


Fig. 8.13. — Fibre „Scufiţa roşie": acumulări PAS-pozitive subsarcolemice. Paralizie paroxistică hipokaliemică, intercritic (Allochrom Lillie).

Rămîne de precizat dacă elementele RS au fost sursa, calea de transport sau chiar ţinta acestei hidrolaze, întrucît nu există corespondenţe precise între activitatea enzimatică şi tipul de leziune ultrastructurală. Fosfataza acidă a fost observată şi în triadele normale.

Degradarea conţinutului vacuolar pe cale enzimatică poate fi facilitată de un anumit mediu ionic particular. Leziunea vacuolară este fără îndoială expresia cataclismului osmotic concomitent crizei. Foarte probabil că există un gradient osmotic între compartimentul sarcoplasmatic şi cel intravacuolar, gradient orientat spre sarcoplasmă. Pereţii vacuolelor sînt fisuraţi permiţînd invazia de Ca^+, fapt care explică stare de contractură a unor miofibrile adiacente dilataţiilor vacuolare. În final se ajunge la o dezorganizare a structurii contractile.

Pinocitoza marcată, ca şi *swelling*-ul mitocondrial confirmă influxul hidric (300).

În zona perivacuolară se constată şi o hiperreactivitate pentru NADHTR şi citocromoxidază, în special în fibrele T_1.

Material PAS pozitiv a fost decelat intermiofibrilar pe secţiuni semifine (174). Depozitele PAS subsarcolemice foarte caracteristice figurează fibrele „Scufiţa Roşie".

Un aspect ultrastructural mai particular îl reprezintă agregatele tubulare, compuse din 20—30 tubi paraleli („orgă"), plasate subsarcolemic, măsurînd aproximativ 100 Å, dar prezentînd pe traiect dilatări de peste 700 Å (254, 428).

Majoritatea autorilor (174, 429, 442, 578) consideră procesul de vacuolizare reversibil; alţii neagă reversibilitatea sa (276), afirmînd chiar că între morfologia intercritică şi cea postcritică sînt doar deosebiri cantitative (428).

Incontestabil, miopatia vacuolară reziduală reprezintă suportul cazurilor cu simptomatologie permanentă (160, 393, 428, 445). În aceste cazuri, depozitele calcice sînt foarte frecvente. Prezenţa fosfatazelor acide (651) facilitează formarea $CaHPO_4$. Existenţa *inelelor tip Liesegang* sugerează o stare coloidală a substan-

Scanned with OKEN Scanner

ţelor mucoide acide, care funcţionează în calitate de chelatori (463).

Leziunile musculare din PP hipertiroidiană nu diferă prin nici o particularitate de cele din PPF (41, 157, 410, 536, 537), criteriile de diferenţiere morfologică fiind iluzorii (183, 425).

8.2.4.3. Adinamia episodică ereditară hiperkaliemică

Afecţiunea (AEE) a fost descrisă de Tyler şi colab. (1951) şi de Gamstorp (1956).

Criza motorie tipică apare în repaus, în urma unui exerciţiu fizic energic. Oboseala este resimţită iniţial în membrele inferioare, apoi cuprinde în ordine, braţele şi antebraţele. Crizele severe pot antrena şi afectarea muşchilor gîtului şi excepţional fonaţia şi deglutiţia. Faţa este respectată, cu excepţia muşchilor extrinseci ai globilor oculari a căror interesare tranzitorie poate produce diplopie şi fenomenul „lid-lag". McArdle (1969) consideră aceste ultime simptoame tributare miotoniei. Uneori primul semn este apariţia unui strabism divergent tranzitoriu.

Durata crizelor depăşeşte în mod excepţional cîteva ore; episoadele de adinamie de lungă durată reprezintă probabil sumarea unor crize subintrante. Exerciţiul poate preveni adinamia şi are un efect salutar chiar după declanşarea sa.

Criza poate fi indusă prin administrarea de 4 g KCl *per oral* şi reversibilizată prin injectarea intravenos a 1—2 g $CaCl_2$.

Frecvenţa şi intensitatea crizelor adinamice sînt extrem de variabile. Dintre factorii precipitanţi se mai menţionează, pe lîngă repausul prelungit, hipocalcemia (158), frigul, emoţiile, foamea, infecţiile şi anestezia generală. Ca şi în PPF ultimele grupe musculare afectate sînt primele care recuperează funcţionalitatea (fenomenul „flux-reflux") (351).

Postcritic poate persista un grad variabil de adinamie, dureri în moleţi şi chiar o miopatie proximală reziduală.

Ionograma serică. În timpul episoadelor de adinamie se observă o hiperpotasemie variabilă, în orice caz necorelabilă cu intensitatea simptomatologiei clinice. Au fost observate fenomene adinamice marcate în condiţii de potasemie normală (288), dacă factorii precipitanţi erau prezenţi. McArdle (1962) conchide că manifestări adinamice severe pot surveni la valori de potasemie crescută (7 mEq/l), la care totuşi subiecţii normali nu se resimt.

EMG intercritică este normală exceptînd cazurile cu miopatie reziduală. În timpul crizei, interferenţa nu este realizabilă şi, ca fenomen caracteristic şi constant, apar averse de tip pseudomiotonic (230).

Morfopatologia musculară. În puţinele cazuri investigate morfologic, modificarea predominantă a fost o discretă dilatare RS (17, 306), care postcritic conturează aceeaşi miopatie vacuolară cu depozite de glicogen sau material amorf (54, 55), ca şi în PPF. Modificări similare, la care se adaugă agregate tubulare, au fost raportate şi în forma normokaliemică (406).

Sistemul T nu pare afectat (306). S-au semnalat structuri de „orgă" (503), prezenţa lipofuscinei şi a activităţii fosfatazice acide (443), ceea ce atestă încă odată nespecificitatea acestor aspecte anormale, care frapează totuşi prin constanţa şi intensitatea lor în muşchiul bolnavilor, indiferent de forma clinică de diskaliemie.

Scanned with OKEN Scanner

8.2.4.4. Paralizia periodică normokaliemică — normonatremică, sensibilă la sodiu

Acest aspect cu totul particular a fost semnalat pînă în prezent doar în două familii (406, 469). Familia princeps a fost reanalizată recent și investigată complet (54).

Poskanzer și Kerr (1961) au remarcat severitatea și durata excesivă (zile sau chiar săptămîni) a crizelor paretice într-o familie, în care simptomatologia sugera un caracter autosom dominant. Crizele erau induse de administrarea K, în timp ce Na avea un net efect protector.

Asociația acetazolamidă și 9-Δ-fluorohidrocortizon s-a dovedit ineficientă ca factor precipitant.

Ionograma serică nu se modifică.

Albanese și Liggio (1969) raportează un caz de paralizie normokaliemică care prezenta creșteri enorme ale activității LDH serice.

Există o observație (599) referitoare la un caz de „miopatie mitocondrială cu foame de sare", apropiată, prin sensibilitatea la aportul de Na, de forma descrisă de Poskanzer și Kerr. Opinia lui Shy și colab. (1966), care omologau forma normokaliemică cu așa-numita miopatie pleoconială, nu a fost confirmată.

O serie de fapte pledează pentru patogeneza unitară a manifestărilor paroxistice diskaliemice:

— Modificările ionogramei serice nu sînt nici constante, nici concordante cu intensitatea și tipul manifestărilor clinice. Pearson (1964), urmărind un pacient cu AEE timp de patru ani, a observat că 15% din crize surveneau în condițiile unei potasemii normale, iar 5% chiar pe fondul unei hipokaliemii.

— Există factori comuni (frigul, relațiile cu efortul) care precipită sau controlează declanșarea fenomenelor paroxistice.

— S-a raportat, în aceeași familie, coexistența formelor hipo- și hiperkaliemică chiar la aceiași indivizi (405).

— Însăși existența formei normokaliemice — normonatremice reprezintă un numitor comun.

8.2.4.5. Biochimia musculară

Ipoteza hiperaldosteronismului ca fenomen declanșant al crizei în PPF nu a putut fi confirmată (427), fenomenul fiind considerat secundar, iar în AEE constituind un mecanism compensator (33).

Ineficiența energogenezei în PPF, sugerată de cercetări mai vechi (166, 393, 578), nu a fost confirmată cu o metodologie mai elaborată (170). Engel și colab. (1967) observă totuși diminuarea cu 50% a concentrației fosfocreatinei musculare chiar în perioada intercritică, deși concentrațiile ATP, ADP și creatinei libere erau normale, confirmînd rezultatele anterioare ale lui Gamstorp (1962).

Funcționalitatea RS, structura profund afectată de leziunile vacuolare, studiată prin intermediul determinărilor de cinetică a pompei de Ca, a creat o anumită perplexitate din cauza rezultatelor contradictorii. Ca-*uptake* în plină criză PPF apărea fie normal (61), fie din contră foarte scăzut (23, 298).

Fără vreo legătură cu mecanismul fenomenelor paroxistice, dar poate de o anumită semnificație în cadrul miopatiei reziduale și a fenomenelor regenerative postcritice, ar putea fi diminuarea încorporării aminoacizilor în *turnover*-ul proteinelor ribozomale în mușchiul bolnavilor

Scanned with OKEN Scanner

cu PPF (298) şi creşterea (!) aceluiaşi parametru în AEE (297).

Abordarea directă a metabolismului ionic muscular este îngreunată de dificultăţi de ordin tehnic. Pentru moment este imposibilă determinarea directă a ionogramei musculare din cauza dificultăţilor de estimare a raportului dintre spaţiul intra- şi extracelular. Metoda comună de determinare a spaţiului Cl^- nu este aplicabilă din cauza influxului activ al acestui ion; pe de altă parte, determinarea spaţiului K nu reflectă cu claritate distribuţia sa intracelulară, nici chiar utilizînd izotopul ^{40}K. Din acest motiv, lipsesc aproape complet datele comparative asupra dinamicii ionice pre-, intra-, post- şi intercritice.

Diferenţa arterio-venoasă a concentraţiei K creşte în criză în PPF, sugerînd shuntarea activă a cationului spre spaţiul intracelular (249). S-a calculat faptul că paralizia este asociată cu un transfer intracelular de 129 mEq/kg muşchi, concomitent cu creşterea influxului hidric, al cărui efect de diluţie explică depolarizarea care apare în locul hiperpolarizării scontate în urma influxului potasic.

Dinamica schimburilor ionice intra/extracelulare suferă modificări complexe. În criza din PPF K-interschimbabil diminuă (610) rămînînd chiar intercritic la valori subnormale, care caracterizează de asemenea spaţiul K şi K total (113). În timpul crizei se realizează o hiperosmolaritate intracelulară (128 faţă de 108 mEq/l), la valori superioare celor observate în hiperaldosteronismul primar (162). Faptul are o deosebită semnificaţie întrucît hiperosmolaritatea inhibă sinereza actomiozinică, care depinde de concentraţia ionică totală, nu de cea molară.

Raportul $Na^+_{(e)}/K^+_{(e)}$ interschimbabil creşte considerabil (1,44 faţă de 0,74). Diureticele natriurice şi inhibitorii acţiunii aldosteronului sînt capabili să protejeze muşchiul de efectele paralizante ale insulinei sau mineralo-corticoizilor. Excreţia K scade brusc în timpul crizei, astfel încît nu poate fi incriminată (604). Se consideră deci că episoadele paretice sînt precedate de o retenţie Na, supoziţie încă neconfirmată (113).

Compartimentele hidrice nu apar modificate intercritic, dar o hiperhidratare, care însă nu compensează hiperosmolaritatea, există în criză (113, 610).

Influxul K^+ părea demonstrat (249), ca şi creşterea raportului $K^+_{(i)}/K^+_{(e)}$ (272), fără ca valoarea K-interschimbabil să fie semnificativ afectată (576), cînd Coppen şi Reynolds (1966) stupefiază raportînd diminuarea spaţiului K şi a $K^+_{(i)}$, fără modificări ale distribuţiei Na^+ şi apei în perioada intercritică a PPF. Mai mult, terapia de depletiţie hidrosodică normaliza $K_{(i)}$ creînd chiar un grad de acumulare a Na^+. În timpul unui atac paretic indus de glucoză şi insulină, $K^+_{(i)}$ diminua lent datorită efectului de diluţie al influxului hidric mai intens decît cel potasic. Raportul $K^+_{(i)}/K^+_{(e)}$ nu era niciodată modificat. Autorii conchid că defectul primar în PPF constă în modificarea permeanţei pentru K^+ la nivelul membranei RS.

Cercetările asupra metabolismului ionic şi al balanţei electrolitice în AEE au relevat fără excepţie scăderea $K^+_{(i)}$ (96, 116, 228, 336). Explicaţiile diferă: unii admit că scăderea este absolută (96, 230), în timp ce pentru alţii ea reprezintă un efect al diluţiei (336).

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele determinărilor spațiului K se referă numai la momente intercritice și sînt contradictorii, raportîndu-se atît valori normale (54, 393), cît și valori scăzute (359).

Fără a putea fi concluzive, datele de cinetică ionică disponibile pledează pentru modificarea fluxurilor ionice ca fenomen declanșant al crizelor paretice, sugerînd totodată anumite modificări permanente ale compoziției hidroelectrolitice a mușchiului.

8.2.4.6. Parametrii bioelectrici ai sarcolemei

Pm studiat *in vivo* și în criză nu prezenta modificări semnificative în PPF (116, 578); din contră, o evidentă tendință de depolarizare a fost consemnată *in vitro* (272), indiferent dacă materialul provenea de la pacienți clinic asimptomatici sau în plină criză. Pm diminua la 54±6 mV chiar dacă mediul era rectificat sub raportul concentrației K^+. Riecker și Bolte (1966) raportaseră valori și mai scăzute în criza hipokaliemică, rezultate care suscită rezerve de ordin tehnic. Pm revine la valori aproximativ normale intercritic (116, 508), exceptînd cazurile cu miopatie reziduală (160, 393, 446).

Discrepanța dintre măsurătorile *in vivo* și *in vitro* s-ar putea explica printr-o sensibilitate particulară a fibrelor patologice față de condițiile experimentale *in vitro,* defectul celular fiind exteriorizat la maximum.

Studiul exhaustiv al lui Hoffman și Smith (1970) a furnizat numeroase precizări importante. Reducerea $K_{(e)}$ accentuează depolarizarea, care poate fi însă prevenită sau reversibilizată prin eliminarea a 90% $Na_{(e)}$.

Diferențele dintre PR calculate și cele măsurate, ultimele relevînd depolarizarea, sugerează o creștere a permeanței pentru Na. Prezența Ca^{++} (8 mM) asigură o polarizare mai bună a fibrei patologice, dar nu ameliorează contractilitatea. Trebuie semnalat că studiile pe preparate Natori au demonstrat o sensibilitate normală la concentrații fiziologice de Ca, a materialului contractil (173).

Insulina depolarizează fibra patologică numai în condițiile puternicii repolarizări provocate de eliminarea $K_{(e)}$. Conservarea unor valori rezonabile ale PR și a excitabilității este asigurată pentru mai multe ore de prezența procainei (2 mM). În cursul experimentului fibrele patologice acumulează lichid cu formare de vacuole.

Confirmînd date anterioare (116), studii recente (69, 394) au atestat reducerea Pm în criza de AEE. Brooks (1969) interpretează faptul ca expresie a unui bloc de depolarizare.

Studiul Pm pe un model experimental de depleție potasică a furnizat relații normale, probabil datorită faptului că pierderile de K^+ sînt aproximativ identice în toate compartimentele și, mai ales, pentru că permeanța Na^+ nu se modifică (436).

8.2.4.7. Fiziopatologia paroxismelor paretice

Informațiile disponibile actualmente nu permit precizarea defectului metabolic primar, dar conturează cîteva mecanisme posibile ale paroxismelor paretice.

— Caracterul paroxistic al manifestărilor clinice sugerează implicit o disfuncție intermitentă a pompei K^+. Deși un asemenea mecanism ar putea explica depolarizarea temporară, el nu poate justifica scăderea $K_{(i)}$ și depolarizarea permanentă.

Scanned with OKEN Scanner

Alterarea transportului activ nu poate explica simultan scăderea potasemiei și a $K_{(i)}$. Acest tip de concomitențe presupune modificarea altor compartimente, în special a celui hidric.

Diminuarea Pm în criza spontană de AEE pînă la —46 mV (116) nu poate fi numai consecința unei variații a raportului $K_{(e)}/K_{(i)}$, pentru că aceasta ar însemna diminuarea $K_{(i)}$ de la 150 la 51 mEq/l. Această situație se poate explica, parțial, admițînd o hiperpermeabilitate pentru Na^+.

— Modificările permeanței Na^+ par să anticipeze fluctuațiile concentrațiilor K^+. Faptul că parametrii de apariție ai PA sînt total aberanți în AEE (394) și ținînd cont că geneza PA este condiționată de creșterea bruscă a permeanței Na^+, determinată de activarea pompei omonime, se poate specula că depolarizarea bazală a membranei reduce disponibilitățile pompei și astfel membrana devine inexcitabilă. Este totuși interesant că în ciuda acestei depolarizări permanente, crizele sînt doar evenimente temporare, ceea ce indică un regim particular de funcționare al unei asemenea membrane.

Brooks (1969) contestă modificările nivelului critic de depolarizare în afara paroxismului AEE și consideră că elementul aberant rămîne raportul dintre permeabilitățile K^+ și Na^+. Caracterul autolimitativ și normalizarea Pm se datoresc efectului stimulativ al $K_{(e)}$ asupra pompei omonime, determinînd nu numai diminuarea $K_{(e)}$ dar și reducerea potasemiei. Astfel, raportul $K_{(i)}/K_{(e)}$ și Pm sînt controlate, iar gradientul de concentrație redus, ceea ce implică și cruțarea mecanismului de pompă. Diminuarea Pm îl apropie de valoarea de prag, ceea ce creează o înclinație spre activitatea repetitivă. Este mai greu de explicat de ce fenomenele miotonice sînt topografic decalate de cele paretice în timpul crizei.

Criza paretică apare mai degrabă ca o consecință a unui bloc de repolarizare decît a scontatului bloc anodic, deoarece chiar depolarizarea severă nu a abolit excitabilitatea electrică a sarcolemei; această depolarizare persistă în fibra patologică chiar la un $K_{(e)}$ normal, iar redresarea polarității nu reversibilizează paralizia *in vitro*. Nimic nu este surprinzător în aceste observații *in vitro*, dacă se ține cont că relațiile dintre polaritatea membranei, pompa de K și cuplajul excitație-contracție sînt indirecte.

Hoffman și Smith (1970) au remarcat *in vitro* o dependență mult mai strictă a gradului de depolarizare de valorile $Na^+_{(e)}$ decît de variațiile $K^+_{(e)}$. Faptul fusese de altfel presupus teoretic în urma diferențelor constatate între valorile Pm calculate în conformitate cu ecuația Nernst și cele determinate experimental. Explicația constă tocmai în caracterul electrogenic al transferului de K^+ în cuplaj strict cu pompa de Na^+. Normalizarea Pm în fibra depolarizată *in vitro* provenită de la bolnavi cu PPF era posibilă prin reducerea $Na^+_{(e)}$; concentrația $Na^+_{(i)}$ crescînd concomitent, modifica raportul $Na^+_{(i)}/K^+_{(i)}$ în detrimentul ultimului.

— Un mecanism invocat pentru a explica influxul pasiv de K^+ este acela al influxului hidric concomitent, reclamat de normalizarea unei hiperosmolarități create din acumularea unor metaboliți (447, 578, 604) probabil hidrocarbonați. Engel și co-

Scanned with OKEN Scanner

lab. (1967) nu au confirmat existenţa unor asemenea metaboliţi. Este de asemenea improbabil că deplasarea apei poate reduce selectiv potasemia fără a antrena concomitent creşterea conductanţei Na^+.

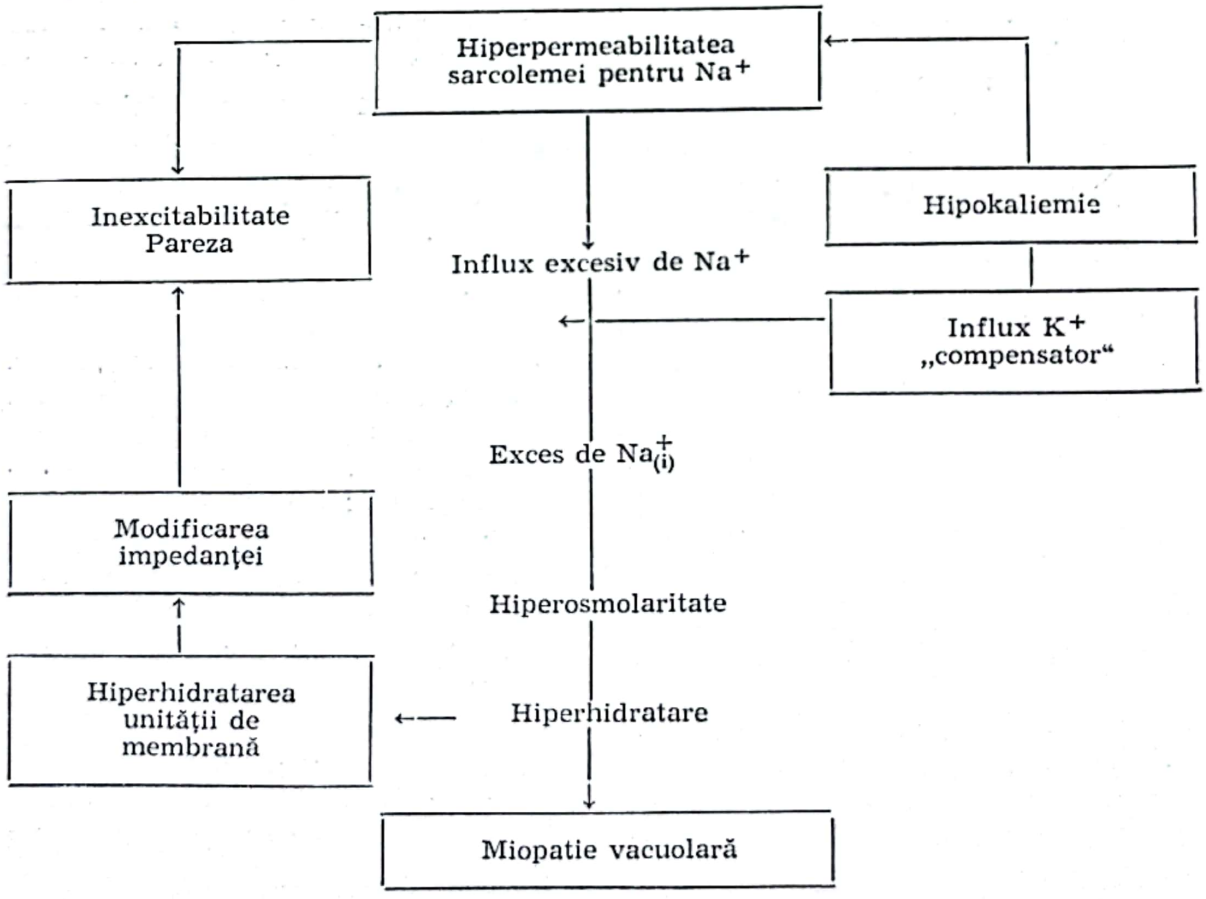
Chiar dacă spaţiul hidric intracelular este crescut, această apă pare legată de unitatea de membrană, fără a afecta deci $K_{(i)}$, dar contribuind la creşterea impedanţei sarcolemei (120, 223).

Sechestrarea apei în RS contribuie decisiv la formarea vacuolelor gigante. Dezorganizarea simetriei sarcomerului şi invazia cu Ca^{++} explică de ce normalizarea polarităţii sarcolemei nu înseamnă în mod obligatoriu şi restaurarea capacităţii contractile.

Este extrem de improbabil, ţinînd cont de orientarea gradientului K, ca un flux activ să determine hipopotasemia. Din contră, modificarea permeabilităţii sarcolemei, în sensul unei rectificări anormale a curentului de K^+, cu abolirea efluxului şi facilitarea influxului ar putea explica fenomenul. Hiperpolarizarea şi reducerea potasemiei, accentuînd negativitatea internă, stimulează în continuare deplasarea K spre spaţiul intracelular, ca efect de cîmp. Nici rectificarea, nici polarizarea anodică şi nici o intervenţie a Cl^- nu au fost puse în evidenţă (272).

Schema I

Schema succesiunii probabile a evenimentelor metabolice din criza paretică hipokaliemică



Se știe (269) că variațiile $K_{(e)}$ modifică totuși puțin semnificativ fluxul potasic spre spațiul extracelular în raport cu influxul (rectificarea anormală). Mecanismul are ca sediu sistemul T și ca explicație activitatea concomitentă a pompei Na^+ (6).

— Zierler (1960) a sugerat, ca explicație pentru unele efecte ale insulinei în declanșarea crizei paretice, reducerea efluxului K^+. Insulina produce o depolarizare a fibrei din PPF, chiar în condițiile unui $K_{(e)}$ normal, în timp ce asupra mușchiului normal efectul este ușor hiperpolarizant (272, 663).

Este probabil că insulina determină simultan cu diminuarea $K_{(e)}$ și o stimulare a influxului Na^+, al cărui efect electrogenic tinde să fie compensat, dacă nu anulat de influxul K^+ (272). Membrana hiperpermeabilă a unei celule depolarizate ar trebui să descarce $Na_{(i)}$ acumulat excesiv, fără modificări de polaritate pînă ce $K_{(e)}$ diminuă la un nivel critic la care intervine transportul activ, vehiculînd sarcini pozitive din interior. Hiperpolarizarea relativă rezultată trebuie considerată mai degrabă pasul succesiv în procesul de reechilibrare, mai curînd decît cauza inexcitabilității. Repolarizarea este totuși insuficientă din cauza permanenței excesului hidric.

Fibra în PPF manifestă o tendință spontană de a acumula Na^+, defect care nu poate fi limitat de normalitatea $K_{(e)}$. Mecanismul de transport al K este dirijat spre reducerea $K_{(e)}$ în tendința de a depura celula de Na^+; în acest moment intervine un fenomen adițional negativ: dacă $K_{(e)}$ este diminuat, conductanța Na crește și astfel *turnover*-ul $Na_{(i)}$ la nivelul masei musculare totale are repercusiuni vizibile asupra micului *pool* $Na_{(i)}$.

Pentru o celulă cu permeabilitatea compromisă, controlul polarizării membranei, care în mod normal este asigurat prin mecanisme biofizice autoregenerative, devine mult mai dependent de factori metabolici. Datele existente tind să demonstreze o anumită „rezistență" a sistemelor metabolice la efectul regulator al insulinei (437, 575), valorile insulinemiei în criză fiind de 10 ori mai mari decît cele normale*.

Invazia Na^+ și influxul hidric exagerate constituie probabil cauzele inițiale ale inexcitabilității; hipopotasemia, care poate sau nu să le urmeze, este doar consecința efortului pompelor electrogenice musculare, al căror rezultat devine vizibil odată cu repolarizarea.

Care este explicația că mecanismele de geneză ale PA devin inoperante în fibra paretică, chiar în condițiile unor gradiente ionice normale? O primă posibilitate ar fi reducerea impedanței proprii a membranei; o explicație alternativă constă în ocluzia parțială a canalelor Na.

Prima ipoteză pare confirmată de măsurătorile asupra rezistenței membranelor musculare în tipurile hiper- și normokaliemic (394) care au confirmat previziunile. Ținînd cont de activitatea repetitivă care precede criza (272, 304), rezultă că inexcitabilitatea este precedată de o perioadă de hiperexcitabilitate.

Efectul favorabil al procainei exclude posibilitatea unei impermeabilități a canalelor Na pledînd, din contră, pentru o hiperpermeabilitate a acestora.

* Incapacitatea insulinei de a influența fenomenele paretice din PP tirotoxică arată pentru insulină un efect metabolic general și nu un efect selectiv asupra membranei, cel puțin din punct de vedere al excitabilității sale.

Rolul Na^+ în modificările paroxistice ale excitabilităţii sarcolemei, deşi încă nedemonstrat direct, este sugerat de numeroase informaţii indirecte deja prezentate, la care se mai pot adăuga observaţiile cu privire la efectul favorabil al balanţei negative a Na asupra frecvenţei crizelor în PP miotonică (60), a efectului favorabil al Na în forma Poskanzer-Kerr şi, într-o expresie cantitativă şi mai directă, demonstrarea raportului de schimb Na^+/K^+ modificat în AEE de la 3 : 2 la 2 : 1 (169).

Invazia masivă de Na^+, ion foarte hidrofil, impune pentru compensarea osmotică în PPF un influx accelerat de K^+, iar în AEE o expulzie exagerată.

Trebuie reţinut un fapt esenţial: variaţiile minime ale $K^+_{(i)}$ au efecte intense asupra $K^+_{(e)}$, datorită valorii mari a raportului:

$$K^+_{(i)} / K^+_{(e)} \gg 1$$

Situaţia se inversează în cazul Na^+. Din relaţia (1)

$$Pm = \alpha \frac{[K^+_{(e)}]\ [Na^+_{(e)}]}{[K^+_{(i)}]\ [Na^+_{(i)}]} \qquad (1)$$

unde: Pm = potenţial de membrană;
α = permeanţa,
reiese semnificaţia modificărilor permeanţei Na^+ asupra Pm.

8.3. Patologia reticulului sarcoplasmatic

8.3.1. Miopatia sarcotubulară

Miopatia sarcotubulară a fost definită ca o afecţiune musculară, familială, congenitală, benignă (310).

Descrisă la doi fraţi care prezentau un deficit motor proximal, neprogresiv, miopatia sarcotubulară este individualizată prin modificările ultrastructurale.

Aspectul microscopic era de miopatie vacuolară. Vacuolele, uneori compartimentate, afectau 8% din fibre, în mod selectiv fibrele T_2. Vacuolele nu conţineau lipide, glicogeni sau mucopolizaharide acide, deci nu pot fi considerate autofagice.

Studiul ultrastructural a arătat că elementele vacuolare erau circumscrise de o membrană limitantă care reacţiona pozitiv pentru ATP-aza sarcoreticulară. Sistemul T, aşa cum rezultă din marcajele cu peroxidază, era în stricte raporturi cu vacuolele.

Studiile morfometrice indică proliferarea intensă a RS şi sistemului T, afecţiunea avînd un caracter autosom-recesiv.

8.3.2. Miopatia cu agregate tubulare

Deşi agregatele tubulare au fost observate în PPF (254, 428), miotonii (548) şi alte afecţiuni musculare, uneori acest tip de modificare ultrastructurală individualizează cazuri lipsite de particularităţi clinice (44, 189, 226, 413).

Agregatele sînt formate din tuburi cu diametrul de 400—500 Å, dispuse în grupuri hexagonale, fiecare element fiind constituit dintr-un perete electrono-dens, un conţinut cu aceleaşi caracteristici optice, între care se intercalează o zonă clară (70—120 Å).

Deşi triadele din aria respectivă prezintă modificări de intensitate variabilă, provenienţa sarcoreticulară a agregatelor nu este încă o certitudine. Pe de altă parte, deşi reactivitatea oxidativă intensă a structurilor tubulare ar fi indicativă pentru o origine mitocondrială (195), nu s-au semnalat niciodată leziuni ale acestor organite (413).

Scanned with OKEN Scanner

Agregatele tubulare sînt prezente numai în fibrele T_2.

8.3.3. Miopatia prin deficit de factor relaxant

Brody (1969) observă cazul unui adult care prezenta o contractură puternică după efort fizic. Examenul EMG a pus în evidenţă un decalaj de peste 350 ms între sistarea activităţii bioelectrice perfect normală şi relaxarea mecanică completă, care sugera miotonia paradoxă.

Studiul biochimic al muşchiului a permis detectarea unor anomalii foarte interesante. Proporţia de fosforilază A era de 92%; concentraţia glicogenului şi activitatea enzimelor glicolitice nu prezentau modificări. Ca-*uptake* se cifra doar la 25% din valorile normale, dar activitatea ATP-azei, Mg, activabile era normală în fracţiune microzomală a muşchiului.

Nu s-au semnalat modificări structurale ale muşchiului.

Dificultatea de relaxare din acest caz a fost atribuită cantităţii insuficiente de factor relaxant.

8.4. Patologia mitocondrială

Grupul foarte eterogen al miopatiilor mitocondriale reuneşte afecţiunile caracterizate prin alterări morfologice sau/şi dereglări ale funcţionalităţii mitocondriilor.

Nu există corelaţii constante între leziunile morfologice şi metabolismul mitocondrial, fapt deloc surprinzător considerînd organizarea structurală şi topochimia organitului.

Microscopia electronică vizualizează relativ frecvent leziuni mitocondriale variate în contexte clinico-genetice dintre cele mai diverse, dar aceste aspecte lezionale excelează prin nespecificitate (217), indiferent de etiologia lor ischemică (502), denervativă (408), endocrină (168, 398) sau distrofică (253, 327, 425, 568).

Individualitatea miopatiilor mitocondriale derivă din individualitatea morfometabolică a mitocondriei musculare. Cele trei funcţii mitocondriale fundamentale — oxidaţia, fosforilarea şi transportul de sarcini — necesită în mod diferit integritatea structurală a organitului (246, 354).

Probele acumulate în ultimul timp asupra existenţei ADN mitocondrial codificabil contribuie la imaginarea substratului genetic al acestor afecţiuni (477).

8.4.1. Boala mitocondrială autonomă (miopatia hipermetabolică)

Această afecţiune descrisă de Luft şi colab. (1962) a inaugurat capitolul miopatiilor mitocondriale, oferind un excelent exemplu de corelaţie între funcţie şi structură în patologia subcelulară.

Observaţia princeps se referea la o femeie de 35 de ani care prezenta hipotonie şi diminuarea forţei musculare, areflexie, EMG de tip miogen şi creatinurie masivă. Faptul cel mai particular îl constituia însă severul hipermetabolism (metabolism bazal +210!) în contextul unei funcţionalităţi tiroidiene normale.

Histologia mozaicului muscular nu este caracteristică; 20% din fibre-

Scanned with OKEN Scanner

le musculare prezentau mase subsarcolemice. Destructurări mitocondriale variate, constînd în aspecte de mitocondrie „epolet" sau de organit cilindric circumscris de membrane fine concentrice, caracterizau marea majoritate a mitocondriilor de forme și dimensiuni variate, aglomerate subsarcolemic.

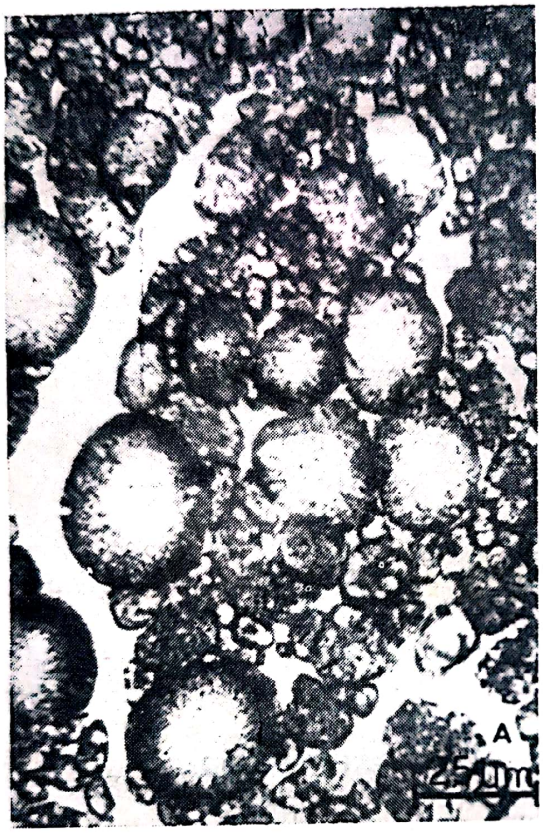


Fig. 8.14 A. — Miopatii mitocondriale: atrofie T 1 (NADTR).

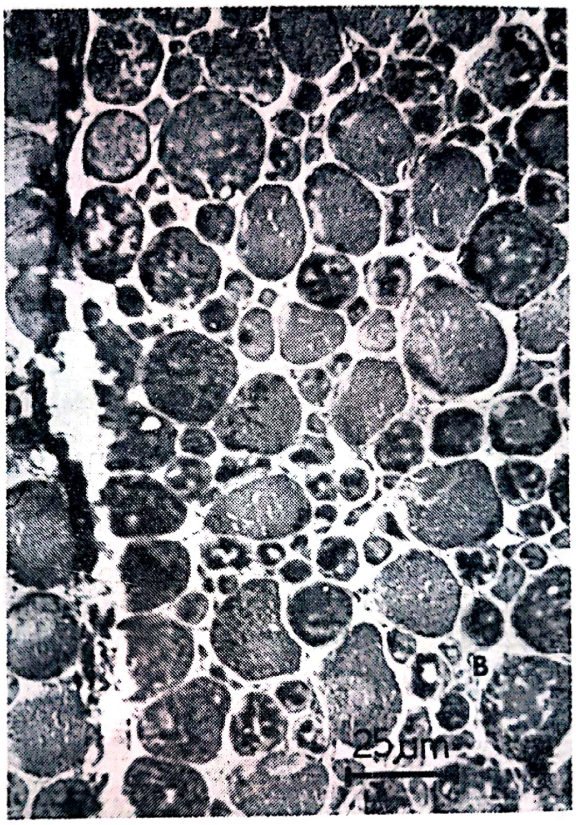


Fig. 8.14. B — Distribuția anarhică a depozitelor de formazan în fibrele mici (—GPDH).

Mitocondriile izolate manifestau o fosforilare oxidativă slab cuplată cu un control respirator precar (201, 367), care explică hipermetabolismul.

Al doilea caz de miopatie mitocondrială autonomă a fost raportat recent (141). Studiul fosforilării oxidative pe mitocondrii izolate a indicat un control respirator deficitar și conservarea capacității de fosforilare. ATP-aza mitocondrială avea activități de șapte ori mai mari decît cele normale și era slab stimulată de decuplanți. Spectrul citocromic era normal.

Ca-*uptake* mitocondrial nu apărea modificat în ceea ce privește dependența energetică de aportul exogen, dar capacitatea de acumulare era mediocră. Ca^{++} acumulat nu era reținut, fiind spontan eliberat în mediu. Probabil că această reciclare a Ca între mitocondrie și sarcoplasmă, stimulează respirația și menține decuplarea.

Mitocondriile apăreau adesea agregate, ocupînd suprafețe mari,

fiind anormal structurate şi conţinînd numeroase criste dense.

Cazuri de miopatii mitocondriale cu respiraţie slab cuplată, verificate biochimic, au mai fost sporadic raportate.

Wijngaarden şi colab. (1967) descriu un caz în care fosforilarea oxidativă apărea slab cuplată, deşi metabolismul bazal nu era crescut. Diferenţele faţă de boala mitocondrială autonomă erau şi mai nete din punct de vedere morfologic. Activitatea oxidativă era cantonată aproape exclusiv subsarcolemic, unde se aglomerau numeroase organite de aspect anular, realizat de orientarea anormală a cristelor. Un aspect similar, dar în care anomaliile afectau preferenţial fibrele T_1 a fost semnalat de Hülsmann şi colab. (1967).

Un studiu elaborat este consacrat unui caz de miopatie mitocondrială cu slab control respirator, în cadrul unui amplu polimorfism lezional cu cîteva aspecte ultrastructurale particulare (279): mitocondrii gigante (peste 3 μm), conţinînd criste dispuse concentric şi incluziuni electronodense sau precristaline cu o periodicitate de 75 Å, plasate în camera exterioară şi dispuse liniar, grupate în unităţi de şase. Modificări similare erau prezente şi în cazurile subclinice (279, 657).

O observaţie foarte recentă a lui Afifi şi colab. (1972) este foarte interesantă: hipermetabolism (+300!) şi decuplarea fosforilării oxidative (P/O=0—1).

În muşchi, dar nu şi în ficat, piele sau mucoasă intestinală, se observau acumulări subsarcolemice de material PAS pozitiv, hiperactivitatea tuturor enzimelor oxidative investigate ca şi aglomerarea nucleilor, care uneori bombau sarcolema. Reactivitatea histochimică a enzimelor extramitocondriale era normală.

Deşi unele mitocondrii conţineau incluziuni osmiofile, care deranjau evident simetrica cristelor, structura organitelor era în general conservată. Un aspect particular îl constituiau aglomerările de material osmiofilic granular, circumscris de o zonă electrono-densă, din care emerg filamente radiale.

Este interesant de semnalat că terapia cu cloramfenicol — agent deprimant al respiraţiei şi sintezei proteice pe mitocondria izolată — a redus, în biopsia de control, frecvenţa modificărilor mitocondriale, producînd în schimb o notabilă acumulare de glicogen.

8.4.2. Miopatii mitocondriale cu tezaurizare lipidică

Acumularea de lipide este un fapt de observaţie curentă în numeroase afecţiuni musculare, fiind considerată ca rezultat al unei posibile metaplazii nespecifice (121). S-au raportat însă cazuri în care tezaurizarea lipidică reprezenta elementul caracteristic. Din considerente histochimice se preferă termenul de miopatii sudanofile.

Engel şi colab. (1970) (196) descriu două surori gemene cu un sindrom definit de hipotonie marcată şi crampe musculare intermitente, fără fatigabilitate, induse de efort şi neacompaniate de o cetogeneză corespunzătoare. Aportul de acizi graşi cu catenă scurtă (sub C_{14}) normaliza cetogeneza, ceea ce în opinia autorilor semnifică un defect metabolic constînd în imposibilitatea acizilor graşi cu catenă lungă de a penetra în mitocondrie.

Bradley şi colab. (1972) prezintă un caz cu simptomatologie similară

Scanned with OKEN Scanner

într-o familie consanguină. Simptomatologia nu era totuşi influenţată de dietă, hormoni steroizi sau catecolamine şi s-a remis spontan. Muşchiul conţinea o cantitate triplă de trigliceride a căror compoziţie în acizi graşi era normală.

Mitocondriile erau în număr excesiv şi conţineau incluziuni paracristaline sau zone de degenerescenţă tubulară.

S-a suspectat un defect metabolic în cadrul *turnover*-ului trigliceridelor (387).

Recent s-au înregistrat progrese sensibile în domeniul miopatiilor mitocondriale cu tezaurizare de lipide, odată cu identificarea anomaliilor metabolismului carnitinei.

Primul caz (182) se prezenta ca o miopatie vacuolară, vacuolele conţinînd lipide. Oxidarea acizilor graşi de către omogenatul muscular era lentă, dar se accelera în urma adaosului de carnitină, a cărei concentraţie musculară reprezintă mai puţin de 20% din valorile de control. Activităţile carnitin-palmitil transferazei şi palmitil-tiochinazei erau normale.

Cazuri similare au mai fost raportate ulterior (323, 384, 633). Tabloul clinic erau acela al unei miopatii congenitale, dar uneori simptomatologia este semnalată tardiv (320), un pacient fiind identificat la vîrsta de 64 de ani (384). Se pare că defectul metabolic nu este limitat numai la muşchi, el afectînd şi hepatocitul, neuronul şi leucocitul (323).

Biopsia musculară pune în evidenţă un exces de lipide în fibrele T_I, conţinute în vacuole colorabile cu Oil Red O (323, 623).

Carnitina musculară este foarte scăzută (0,24 μm faţă de 1,64—3,34 μM/g), atît la bolnavi cît şi la părinţi, (633) transmisia fiind recesivă.

Cetogeneza este deficitară la regim hiperlipidic din cauza diminuării ω-oxidaţiei; acizii graşi cu catenă lungă nu sînt oxidaţi. Carnitina plasmatică este scăzută (323) sau normală.

Aportul exogen de carnitină nu corectează conţinutul muscular sau hepatic, dar normalizează concentraţia plasmatică şi ameliorează starea clinică (20 a, 323).

Microscopia electronică relevă anomalii mitocondriale nespecifice, numeroşi corpi lipidici aglomeraţi subsarcolemic (323, 384, 633), iar în ficat o proliferare a reticulului endoplasmatic neted (323).

Insistîndu-se pe linia elucidării anomaliilor metabolismului carnitinei, recent s-a identificat la doi fraţi, care prezentau episoade recurente de mioglobinurie şi azotemie renală, absenţa carnitin-palmitil transferazei (29, 140).

Glicogenoliza era normală, dar valorile mari ale trigliceridelor plasmatice, atît în condiţii de dietă normală, cît şi de dietă cetogenă, de efort sau de ingestie de acizi graşi cu catenă medie, au atras atenţia asupra metabolismului carnitinei.

Activităţile carnitin-palmitil CoA sintetazei, şi acetil-carnitin transferazei, precum şi sinteza hepatică a carnitinei erau normale, dar lipsea complet activitatea carnitin-palmitil transferazei (29). Absenţa acestei enzime împiedică utilizarea acizilor graşi cu catenă lungă, a căror concentraţie creşte în plasmă. Mioglobinuria este probabil expresia carenţei de ATP consecutivă blocului metabolic.

Muşchiul apare normal chiar şi la nivel ultrastructural, cu excepţia unor moderate acumulări lipidice.

În literatura ultimului deceniu au fost semnalate cîteva cazuri de miopatii cu acumulare lipidică, în special în fibrele T_I care nu au beneficiat însă de investigaţii biochi-

Scanned with OKEN Scanner

mice. Coleman şi colab. (1967) prezintă două cazuri de miopatie distală cu debut în prima decadă de viaţă, în a căror biopsie fibrele T_1 manifestau o intensă activitate oxidativă subsarcolemică, coincidentă cu acumularea de lipide neutre. Cele două cazuri investigate ulterior ultrastructural (471) au confirmat opinia iniţială: mitocondriile subsarcolemice prezentau numeroase incluziuni paracristaline electrono-dense, constituite din patru inele concentrice (45—55 Å) intercalate cu zone clare (50—60 Å). Aceste incluziuni erau plasate în spaţiul dintre membranele internă şi externă şi aveau structura unităţii de membrană. Nu întîmplător, în acest spaţiu sînt localizate enzimele sistemului β-oxidativ (246).

Au mai fost raportate cazuri similare ultrastructural, dar neinvestigate biochimic concludent (97, 348, 433).

Un caz de miopatie mitocondrială cu tezaurizare glicogenolipidică, cu caracter congenital, caracterizată prin hipotonie, hiporeflexie, hepatomegalie şi macroglosie, cu evoluţie regresivă, a fost prezentat recent (309, 311). Structura glicogenului şi glicoliza erau normale; izoenzimograma musculară a LDH ilustra tipul cardiac.

Paralel cu ameliorarea clinică se normaliza şi oxidarea ^{14}C-oleatului.

Defectul enzimatic nu a fost precizat, dar cazul nu este singular, fiind apropiat de cele raportate ca „miopatii cu răspuns favorabil la corticoterapie“ (180, 464).

Carpenter şi colab. (1972) au semnalat prezenţa unor depozite lipidice demonstrînd o activitate fosfatazică acidă în muşchiul, celulele S şi pielea unor bolnavi cu forme infantilă, juvenilă şi tardivă de idioţie amaurotică.

O miopatie cu depozite de fosfolipide a fost de asemenea semnalată (94). Cromatograma confirma acumulări masive de fosfolipide, fără modificări ale raporturilor normale dintre subfracţiuni.

Histologic aspectul era acela al unei miopatii vacuolare, vacuolele conţinînd un material PAS pozitiv, a cărui proprietate histochimică era vag influenţată de α-amilază, dar diminua net după extracţie cu solvenţi ai lipidelor.

Filamente electronodense, depăşind net densitatea miofilamentelor, cu contur şters, avînd secţiunea de 180 Å şi helixuri membranoase, dezorganizau structura sarcomerelor.

Autorii consideră afecţiunea de origine virală.

Sidbury şi colab. (1967) atribuie acumularea de lipide neutre în musculatura unui caz care a decedat în prima copilărie, unui defect mitocondrial în metabolizarea acizilor graşi C_6. Un defect în capacitatea de oxidare a acizilor graşi cu catenă lungă a fost parţial corectat prin adaos de carnitină, Engel şi Angelini (1973) probînd normalitatea capacităţii de activare în sistemul CoA şi conchizînd pentru impermeabilitatea membranei mitocondriale pentru carnitină.

Un caz de dislipidoză musculară prin defect de piruvatdecarboxilază completează lista miopatiilor mitocondriale cu tezaurizare de lipide (49).

8.4.3. Miopatii mitocondriale dismorfice

8.4.3.1. Miopatia megaconială

Shy şi Gonatas (1964) au pus în evidenţă citochimic şi electronoptic, într-un caz de hipotonie infantilă,

Scanned with OKEN Scanner

existența unor mitocondrii gigante (4 μm), grupate, destructurate, conținînd fie incluzii electrono-dense, fie corpi rectangulari. Incluziunile erau circumscrise de o membrană unică de 70 Å, conținînd la rîndul lor corpi membranoși (100—300 Å diametru), uneori conturul digitat postfigurînd cristele mitocondriale.

Deși modificările citochimice și ultrastructurale predominau în fibrele T_1, T_2 era de asemenea interesat. În ciuda acestor alterări structurale, funcționalitatea organitului era perfectă (581).

Mitocondrii gigante au fost semnalate și în biopsiile musculare a două surori prezentînd un deficit de forță musculară generalizat și o întîrziere în creștere (122). Organitele erau acumulate în largi zone subsarcolemice, prezentînd criste foarte vizibile, orientate în vîrtejuri. Anomalii structurale apropiate au fost ulterior observate în cazuri de miopatii atipice (28, 391), iar foarte recent Shibasaki și colab. (1973) au prezentat o nouă observație.

Sluga și colab. (1967) raportează o situație cu totul particulară: patru cazuri, dintre care unul familial, de miopatie oculocardiacă, cu mitocondrii gigante și tezaurizare de glicogen. Structura mitocondriilor era identică cu cea semnalată inițial de Shy și Gonatas (1966). Lactacidemia varia nesemnificativ în condiții de efort ischemic, fapt care s-ar putea explica prin asocierea unui defect glicolitic cu o stare hipermetabolică mitocondrială.

Interpretînd rezultatele acțiunii enzimelor proteolitice asupra incluziunilor mitocondriale paracristaline, Sluga și Monneron (1970) afirmă existența unor complexe proteolipidice diferite de cele incluse în membranele celulare..

Gigantismul mitocondrial nu constituie un atribut exclusiv al miopatiei megaconiale, decît poate sub raport cantitativ. Sporadic mitocondriile gigante se observă chiar în polimiozite (105), de unde și concluzia că aspectul megaconial este reactiv, nu primitiv.

Geneza gigantismului mitocondrial este obscură. Hackenbrook (1968) descrie două tipuri de mitocondrie, „condensat" și „ortodox", interconversiunea fiind condiționată de ritmul transportului de electroni.

8.4.3.2. Miopatia pleoconială

Studiind cazul unui băiat de 8 ani, care prezenta performanțe motorii sub nivelul vîrstei sale și perioade spontane de adinamie marcată, fără posibilitatea de a le reproduce prin metodele curente aplicate în diskaliemii, ionograma manifestînd o remarcabilă homeostazie, Shy și colab. (1966) au remarcat unele aspecte morfologice particulare în biopsia musculară. Reactivitatea pentru SDH și $NADH_2$-diaforaza era foarte intensă. Microscopia electronică a permis vizualizarea unor pachete de mitocondrii mici de 1—2 μm, care dilacerau structura sarcomerelor. Structura organitelor era în ansamblu conservată, dar numărul cristelor era crescut, acestea apărînd uneori orientate spiralat. Frecvent au fost observate incluzii osmiofile rotunde, lipsite de membrane.

Postulata analogie dintre miopatia pleoconială și tipul Poskanzer-Kerr de paralizie episodică este abandonată (10, 581).

În același context trebuie menționată „Miopatia cu foame de sare" (599). Strania necesitate a pacientului de a ingera cantități mari de sare nu era dublată de efecte adinamice ale

Scanned with OKEN Scanner

unei diete hiposodate. Studiile pe mitocondrii izolate, deşi au relevat o fosforilare oxidativă slab cuplată, aceasta nu coincidea cu o stare hipermetabolică, iar sistemul citocromic şi tural al muşchiului (243) defineşte ca anormale mitocondriile numeroase din fibrele T_1. Histoenzimatic, în aceste fibre se observă abundente precipitate de formazan (233, 321, 611).

Fig. 8.15. — Oftalmoplegie + (sindrom oculo-cranio-somatic).

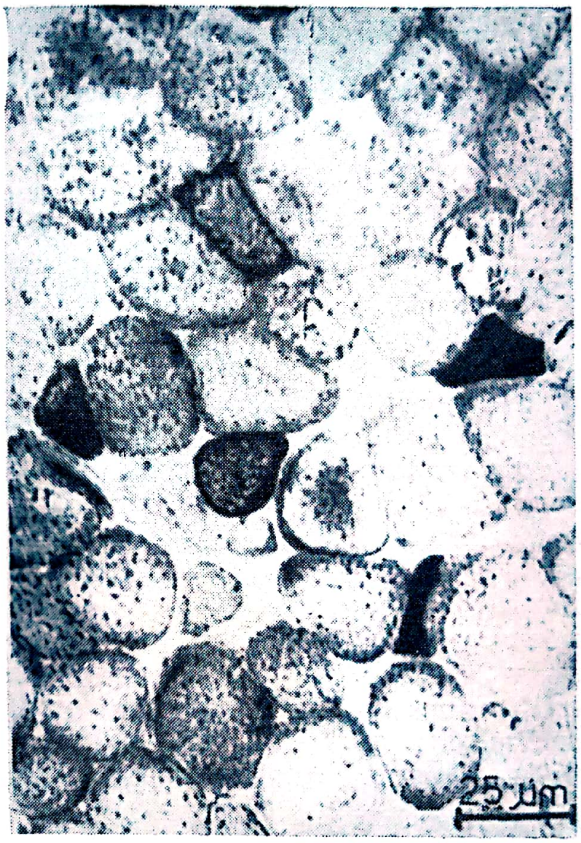


Fig. 8.16. — Biopsie musculară: sindrom oculo-cranio-somatic: fibre *ragged-red*, dar şi fibre angulare (NADHTR). ⟶

întreaga catenă transportoare de electroni funcţionau normal. Activitatea enzimelor oxidative apărea cantonată totdeauna subsarcolemic, acolo unde microscopia electronică vizualiza aglomerări de mitocondrii structurate similar tipului pleoconial.

8.4.4. Miopatia mitocondrială din oftalmoplegii

Shy şi colab. (1967) au descris un sindrom caracterizat prin oftalmoplegie externă progresivă, retinită pigmentară, ataxie cerebeloasă şi bloc atrio-ventricular. Studiul ultrastruc-

În cîteva cazuri de miopatie oculo-cranio-somatică s-au observat acumulări de formazan subsarcolemice caracteristice *(ragged-red-fibers)* (320, 433).

Numeroase mitocondrii prezintă incluziuni cristaloide sau cristale dispuse concentric, avînd o matrice abundentă şi electro-densă (144, 320, 540). Anomalii similare au fost observate şi în mitocondriile hepatice (430), defectul mitocondrial fiind probabil general. Este curios faptul că deşi anomaliile mitocondriale au fost observate în biopsia de cerebel, compoziţia lipidică a ţesutului cerebelos nu era modificată (3, 544). În schimb,

Scanned with OKEN Scanner

populația de celule Purkinje era diminuată și substituită de o astrocitoză tip Bergmann; numeroase elemente ale stratului granular intern prezentau vacuolizări. În nucleii oculomotori au fost observate leziuni de degenerescență spongioasă (127), aspecte similare fiind descrise și în nucleul roșu, nucleii vestibulari precum și în fasciculele laterale ale măduvei.

Modificările de ultrastructură ale organitului sînt foarte variabile: mitocondrii „în epolet" (630, 631), incluzii de tip amprentă (314), structuri paracristaline (544); s-au semnalat și corpi citoplasmatici (233).

Studiul celor circa 25 de cazuri cunoscute pînă în prezent nu a permis stabilirea legăturilor cauzale dintre anomaliile mitocondriale și sindromul clinic; este însă evident că acesta are un caracter autosom-recesiv (611) și este frecvent asociat unor modificări imunologice de tip monoclonal, constînd în creșterea IgG și IgA (320, 544). Singura informație de ordin metabolic se referă la absența controlului respirator pe substratul de α-glicerofosfat și acumularea de 2,2 g% glicogen în ciuda glicolizei normale, fapt interpretat ca o ralentare în *turnover*-ul unor reacții din ciclul Krebs (137).

Incluzii laminate și agregate mitocondriale au fost descrise în unele sindroame rare din grupul mucopolizaharidozelor (11, 12).

8.4.5. Miopatii prin defecte ale sistemului citocromic

Spiro și colab. (1970) au descris două cazuri, tatăl și fiul, prezentînd o miopatie proximală și simptome de suferință encefalică (areflexie, Babinski și demență progresivă). Mitocondriile musculare izolate aveau un conținut redus de citrocromi *b* și o insensibilitate anormală la antimicina A.

French și colab. (1972) semnalează reducerea conținutului de citocrom a—a_3 în mitocondriile musculare, hepatice și cerebrale ale unui pacient cu trichopolidistrofie, modificare atribuită unui defect în rezorbția cuprului (125 a).

8.5. Patologia elementelor contractile

8.5.1. Miopatia familială cu liză miofibrilară limitată la fibrele de tipul I

Două cazuri de hipotonie infantilă cu EMG normală, dar prezentînd discrete creșteri ale activităților serice ale CFK și LDH, se caracterizau morfologic printr-o anomalie structurală limitată la fibrele T_1. În aceste fibre existau acumulări zonale de material granular, intens reactiv pentru ATP-aza miofibrilară (88). În aceleași arii se observă o liză miofibrilară intensă, fragmentele tinzînd spre agregare.

Nu se poate preciza dacă un proces lezional afectează miofibrile inițial normal structurate, sau dacă însăși geneza elementelor contractile este anormală.

8.5.2. Miopatia cu corpi dermatoglifici („fingerprint body")

Studiul morfologic al biopsiei musculare provenite de la un băiat de 5 ani, întîrziat motor, cu enzimo-

gramă serică normală dar EMG miogenă, a evidenţiat o atrofie T_1. Electronoptic, în aceste fibre s-au observat incluziuni lamelare amintind amprentele digitale, plasate în vecinătatea unor zone de dezorganizare a simetriei sarcomerului, zone depopulate de mitocondrii (180).

Deşi compoziţia chimică a lamelelor nu corespundea nici uneia dintre proteinele musculare, imaginea ultrastructurală şi reactivitatea ATP-azică pledează pentru originea lor miofibrilară (562, 563).

8.5.3. Miopatia nemalinică

Descrisă iniţial de Shy şi colab. (1963) ca o „nouă miopatie congenitală", s-a dovedit a fi doar o modalitate reactivă particulară a benzii Z, actualmente contestîndu-i-se autonomia nosologică (190, 483, 501, 570). Există şi cazuri tardive, considerate de unii (167, 501) ca o variantă distinctă. Afecţiunea nu are vreo particularitate clinică: copiii sînt hipotoni, întîrziaţi motor; adulţii au dificultăţi la solicitări fizice intense. Hiporeflexia şi amiotrofiile sînt inconstante şi variabile.

Elementul caracteristic îl reprezintă modificarea morfologică a benzii Z care se îngroaşă, se etalează, configurînd o structură în formă de baston (4—5 μm lungime, 0,5—1 μm diametru). Bastonaşele derivă din banda Z, existînd în acest sens argumente solide:

— imaginile electronooptice surprind punctele de derivare;

— dezintegrarea bastonaşelor, filamentelor fine şi a benzii Z se obţine prin aceleaşi procedee de extracţie (metoda Szent-Györgyi pentru actină) (171);

— structura reticulară cu o periodicitate longitudinală variind între 120—170 Å (241) şi 180—200 Å (470) este apropiată de cea a liniei Z (241, 242, 277, 470). Adesea, continuitatea filamentelor benzii I în interiorul bastonaşelor este vizibilă (226). Are-

Fig. 8.17. — Liza miofibrilară centrală (hematoxilină fosfotungstică Mallory).

activitatea la anticorpii antitropomiozină şi anti-H-meromiozină se poate explica prin discrete alterări chimice ale materialului constitutiv (606).

S-au semnalat numeroase variaţii în distribuţia bastonaşelor: predominante uneori în fibrele atrofice (167, 360), alteori în cele normal dimensionate (483), pot afecta în mod indiscriminat întreaga populaţie de fibre (596).

Repartiţia pe tipuri de fibre este la fel de variabilă: bastonaşele preferă uneori fibrele T_1 (111, 483, 596),

alteori T_2 (226, 579), alteori în fine se observă în ambele tipuri, dar cu mari variaţii de la un fascicul muscular la altul (423).

Fibrele extrafuzale sînt preferenţial afectate (188, 319, 332, 385, 579); s-a presupus că elementele intrafuzale nu prezintă modificări nemalinice (188, 241, 319, 385, 483), dar observaţii recente au demonstrat existenţa bastonaşelor în fibrele intrafuzale (320, 423).

Mozaicul muscular are o compoziţie dezechilibrată, predominanţa (483) sau chiar prezenţa exclusivă a fibrelor T_1 (319, 385, 579) fiind un fapt de observaţie constantă.

Atrofia T_1 constituie de asemenea o caracteristică a acestei afecţiuni (331, 332, 483). Urmărirea dinamică prin biopsii repetate a compoziţiei mozaicului muscular a permis la un moment dat să se surprindă apariţia unui contingent de fibre intermediare ca reactivitate enzimatică, reprezentare procentuală şi caracteristici dimensionale (483). Există o singură observaţie (316) de miopatie nemalinică cu atrofie T_2, dar tipizarea este criticabilă.

Unicul studiu al musculaturii extraoculare a remarcat un fenomen surprinzător: degenerarea granulară a bastonaşelor (625). Nu s-au confirmat histologic leziunile corneene şi retiniene suspectate clinic în cazuri raportate anterior (188, 274).

Bastonaşele au fost semnalate şi intranuclear în cazurile cu debut tardiv, fiind constituite probabil din proteina kinetocoră. Fenomenul este sugestiv pentru un proces de epitomizare (198).

Karpati şi colab. (1971) raportează două observaţii de o semnificaţie deosebită în descifrarea genezei structurilor nemalinice: fibrele extrafuzale, în exclusivitate T_1, erau invadate de formaţiuni nemalinice, care în diafragm coexistau cu „central core“ şi cu fibre target. Autorii susţin o alterare a inervaţiei tip α, în contrast cu integritatea inervaţiei γ-fuzale.

Atrofia T_1 a sugerat un defect al inervaţiei acestui tip, care determină şi modificarea particulară a benzii Z. Destructurări de tip „central core“ şi bastonaşe tipice sînt reproduse în urma denervării în fibrele extrafuzale ale soleusului la pisică (190, 501) şi şoarece (570), numai dacă această intervenţie este asociată tenotomiei. În aceste condiţii, uneori structurile nemalinice coexistă cu „central core“ (190, 248), fapt consemnat şi în patologia umană (9).

Structurile de tip nemalinic au fost observate în circumstanţe foarte diverse: denervare (483, 499), polimiozite (503), rabdomiom (114), distrofia miotonică (482, 551), miocardite (416), asociate cu incluziuni cristaline intranucleare (307) şi chiar în miocardul normal (207). Bastonaşele coexistă cu alte leziuni ale benzii Z (zigzagare, streaming, etalare), al căror stadiu final probabil îl reprezintă (395, 483). Nu este încă posibil să se afirme în ce măsură aceste leziuni sînt reversibile. Probabil că bastonaşele apar precoce în cursul ontogenezei, în jurul săptămînii a 20-a de viaţă intrauterină (218), acumulîndu-se progresiv (423).

Tabloul histologic al muşchiului este sugestiv în cîteva cazuri pentru denervare (167, 226, 483). În mod nefericit menţiunile asupra morfologiei medulare în cazurile autopsiate sînt în general neconcludente, uneori fiind omise (569). Lindsay şi colab. (1966) raportează leziuni limitate la zona motorie; într-un caz autopsiat

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 8.18 A — Miopatie nemalinică: săgeata indică punctul de derivare a structurii nemalinice din banda Z (ME).

Scanned with OKEN Scanner

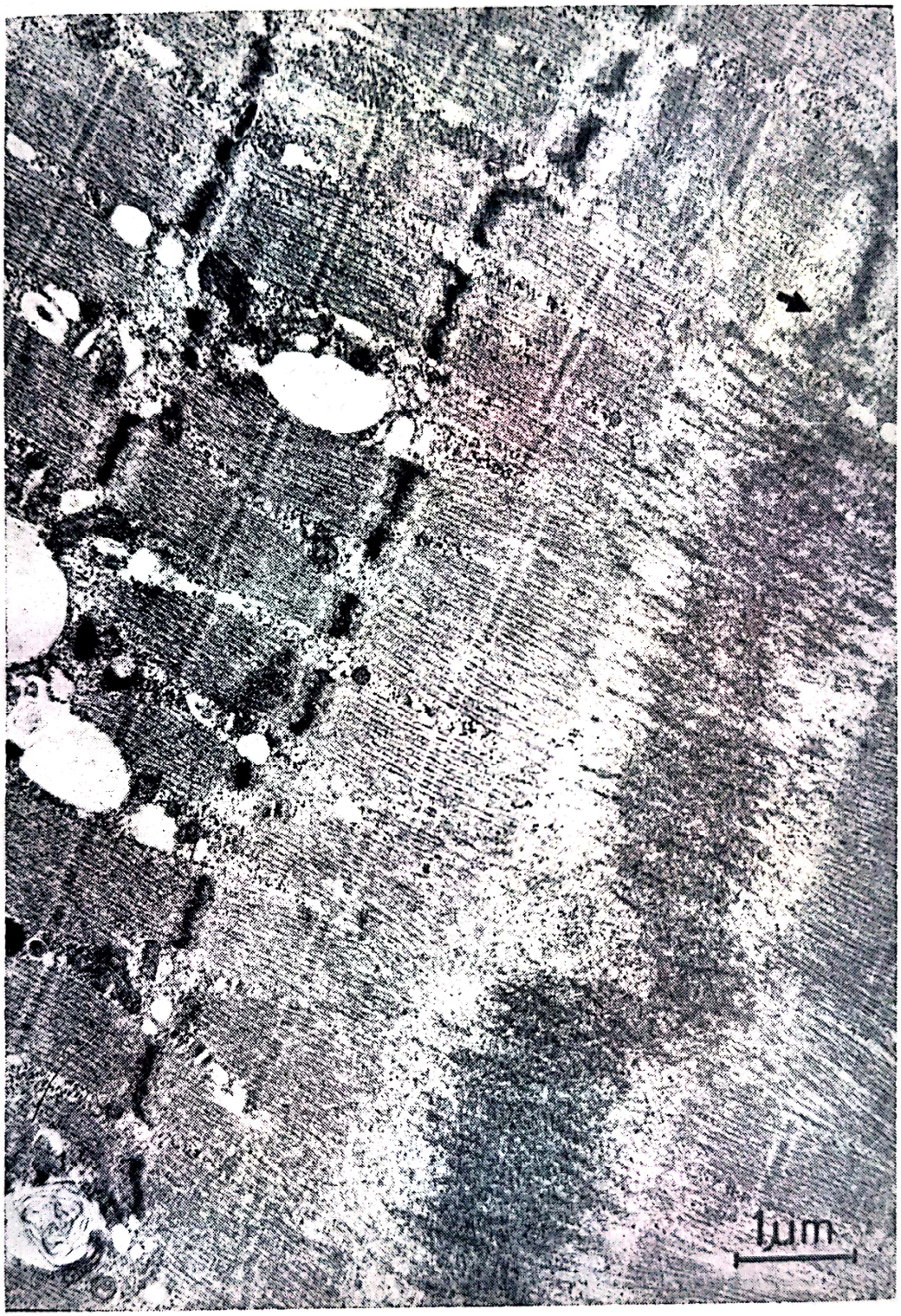


Fig. 8.18 B. — Structură tip nemalinic în distrofia miotonică Steinert (ME).

Scanned with OKEN Scanner

se menționează doar o subluxație la nivelul C_5—C_6 (422). În fine, foarte recent s-au prezentat argumente consistente asupra reducerii populației neuronale, în cornul anterior cervical drept, deci unilateral, într-un caz cu miopatie nemalinică tipică (123).

În eventualitatea unei denervări, aceasta intervine foarte precoce în miogeneză, între săptămîna a 10-a și a 20-a (320).

Existența unui factor genetic în miopatia nemalinică este dificil de apreciat. Numărul cazurilor familiale este redus (274, 596) și sugerează un caracter autosom-recesiv.

Natura chimică a proteinei „de umplutură" din constituția bastonașelor nu este complet elucidată. Periodicitatea transversală și extractibilitatea selectivă sugerează tropomiozina B (171), dar studii elaborate de difracție în raze X și microscopia electronică au surprins unele diferențe, dintre care cea mai frapantă este absența liniei intermediare Hodge, considerată caracteristică tropomiozinei B. Reacția pozitivă pentru triptofan invalidează de asemenea ipoteza unei structuri tropomiozinice (307). Sugita și colab. (1973) au adus unele argumente în favoarea componentei 10-S, fracțiunea sensibilă la digestia triptică a complexului α-actină.

Într-un studiu biochimic foarte recent, Sreter și colab. (1976) observă anomalii ale catenelor ușoare ale miozinei, care determină abolirea completă a proprietăților ATP-azice și antigenice ale proteinei. Catenele ușoare ale miozinei tip lent sînt abundent reprezentate, în contrast cu diminuarea fracțiunii LC_3 a miozinei rapide, aspect care contrastează cu compoziția scontată pentru mozaicul muscular format aproape exclusiv din fibre T_1.

8.5.4. Miopatia cu agregate miofibrilare

Modificări ale materialului miofibrilar constînd în distribuția sa în două zone concentrice, cea centrală densă și compactă, cea periferică laxă, au fost semnalate pe material formolat (333).

Asemănarea cu corpii citoplasmatici (395) este numai superficială pentru că în timp ce aceștia sînt formați din material provenind numai din banda Z, agregatele par să derive din material miofibrilar dezorganizat.

Aspecte ultrastructurale apropiate au fost semnalate în polimiozită, distrofia miotonică, denervări, distrofii musculare și paralizia periodică (375, 428, 551).

8.5.5. Miopatia cu corpi zebrați („Zebra-body" myopathy)

Lake și Wilson (1975) descriu cazul unui băiat de 15 ani, care prezenta o forță musculară subnormală și era incapabil de eforturi susținute. Modificările EMG și ale enzimogramei serice erau minime; în schimb, biopsia musculară prezenta structuri nemalinice și abunda în structuri zebrate, constituite din succesiuni de zone electronodense și zone clare, de circa 150 µm fiecare; un corp zebrat măsura 2—3 µm. „Zebra body" apăreau indiferent de dimensiunea fibrei, fiind vizibile chiar în elemente normal structurate, unde întrerupeau continuitatea liniilor Z.

Scanned with OKEN Scanner

8.6. Patologia ribozomală

Sînt cunoscute două observaţii de aşa-numita „miopatie cu corpi reductori" (*reducing body myopathy*), ambele cu evoluţie fatală (68). Muşchiul conţinea corpi formaţi din particule electronodense aglomerate fără membrană limitantă. Citochimic s-a depistat prezenţa glicogenului şi a ARN, precum şi o intensă activitate reductoare atribuită grupărilor —SH libere. Autorii consideră corpii reductori acumulări de ARN ribozomal, deşi membrana limitantă lipseşte.

8.7. Patologia miogenezei

8.7.1. Central core disease

Descrisă de Shy şi Magee (1956) ca o „miopatie congenitală neprogresivă", *central core disease* (CCD — boala sîmburelui central) a fost considerată o afecţiune cu caracter dominant iregular.

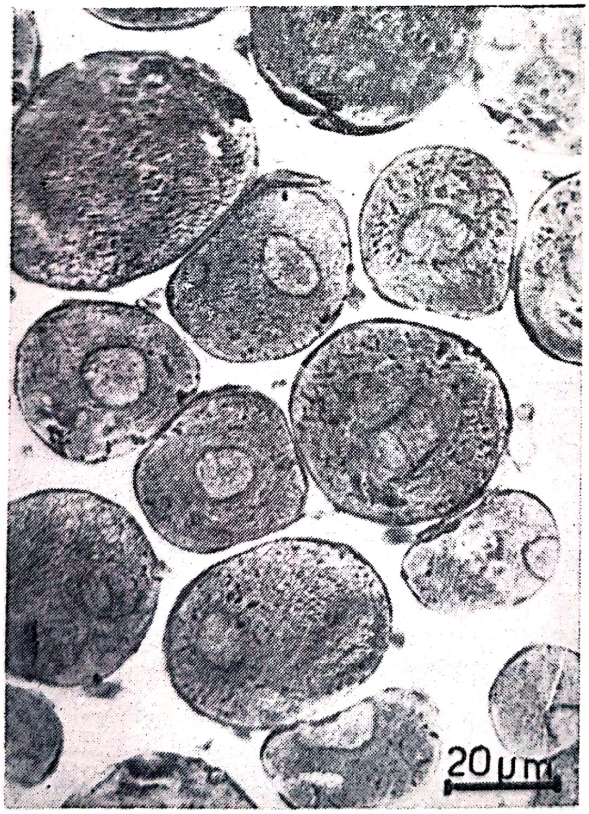


Fig. 8.19. — Central core disease: core central şi *core* excentric (Rinehart-Abul'Haj).

Elementul caracteristic al afecţiunii este tot de ordin morfologic şi constă într-o dezorganizare miofibrilară şi o depopulare mitocondrială limitată la centrul fibrei. Există însă şi *core* marginale (494) sau multiple (*multicore*) (178). Se presupune că primul aspect derivă din *splitting*-ul unei fibre cu core unic (494).

Faţă de conceptul iniţial al CCD caracteristic fibrelor T_1 şi constînd invariabil într-o alterare centrală a arhitectonicii fibrei, datele acumulate ulterior au impus cîteva amendamente.

1) Dezorganizarea miofibrilară nu este constant reflectată de modificarea reactivităţii ATP-azei miofibrilare în zona *core*. Utilizînd acest marker, evidenţierea unei hiporeactivităţi centrale este inconstantă (130, 409, 494, 615) sau chiar imposibilă (494, 561); alteori în mod paradoxal aria centrală apare hiperreactivă (423). Este posibil ca dezorganizarea miofibrilară să nu afecteze totuşi atributele ATP-azice ale miozinei.

2) Între zona de depopulare mitocondrială şi cea de dezorganizare miofibrilară există decalaje, uneori în favoarea (178), alteori în defavoarea ariei mitocondriale (494). Însumînd informaţiile existente se disting trei tipuri de *core*, reprezentînd

Scanned with OKEN Scanner

probabil trei etape succesive ale unui ciclu:

— Tipul „inversat" (*reversed*), caracterizat prin acumularea mitocondriilor în zona centrală a cărei replică histoenzimatică este hiperac-

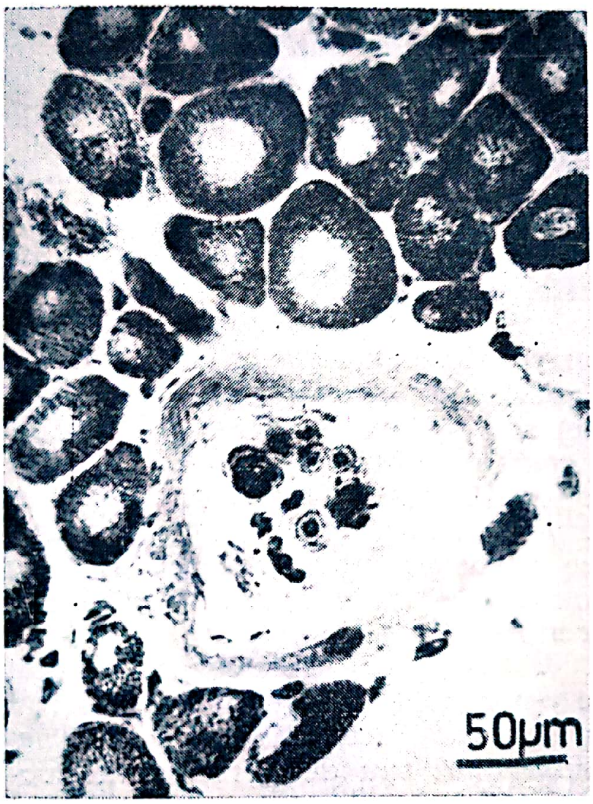


Fig. 8.20. — Central core disease. Se remarcă respectarea fibrelor intrafuzale şi „reversed" core în cele intrafuzale (NADHTR).

protivitatea markerilor mitocondriali (494).

— Tipul „structurat" (*structured*) definit ultrastructural de dispariţia populaţiei mitocondriale, dar fără o dezorganizare evidentă a simetriei sarcomerelor, cu excepţia unei îngustări a zonei H. Histoenzimatic este clar vizibil vidul central pentru markerii mitocondriali (423).

— Tipul „destructurat" (*unstructured*) care diferă de precedentul prin dezorganizarea evidentă a sarcomerelor şi negativitatea ATP-azică.

Mitocondriile periferice sînt normal structurate în toate cazurile raportate, cu o singură excepţie (51) insuficient documentată iconografic.

Fig. 8.21. — Central core şi „core inversat" (NADHTR).

Această normalitate structurală coincide cu o funcţionalitate optimă sub raportul fosforilării oxidative (43, 184).

3) Iniţial, *core* era considerat o leziune strict limitată la fibrele T_1 (184, 240, 561), dar chiar în descrierea princeps se remarcă afectarea „of the almost all muscle fibers" (577). Se impun două alternative: sau mozaicul muscular este constituit numai din fibre T_1, sau acest muşchi reprezintă un mozaic absolut nedife-

Scanned with OKEN Scanner

renţiat (43, 47, 130, 152). În cursul miogenezei la om diferenţierea fibrelor T_2 precedă diferenţierea fibrelor T_1 (151, 208), a căror apariţie coincide cu instituirea efectului neurotrofic asupra fibrei musculare. Deşi acolo unde tipizarea a fost posibilă, *core* era virtual prezent numai în T_1 (43, 47, 152, 194, 414), în general diferenţierea este precară şi tipizarea riscantă (240, 494). Dubowitz şi Roy (1970), utilizînd miofosforilaza ca marker de tipizare, observă aglomerarea a cinci *cores* într-o fibră aparent T_2. Există două explicaţii alternative pentru aceste observaţii contradictorii: fie specificitatea lezională pentru T_1 este relativă, fie miofosforilaza este un marker infidel, ceea ce de fapt constituie o realitate (256). Un fapt de asemenea ciudat în legătură cu miofosforilaza este absenţa sa în zona *core*, deşi această enzimă este foarte solubilă. Recent, *core* a fost semnalat în fibrele T_2 (467).

4) Respectarea fibrelor intrafuzale a fost semnalată (149, 184, 494) fără o explicaţie satisfăcătoare. Destinul diferit al fibrelor intra- şi extrafuzale în raport cu factorii patologici a mai fost semnalat şi în alte împrejurări (30).

5) Similitudinea dintre *core* „destructurat" şi fibra *target* este evidentă (423), sugerîndu-se chiar denumirea de *core targetoid* (191). În special zona centrală a fibrei *target* este identică cu *core* „destructurat". Atunci cînd *core* este circumscris de un fin inel hiperreactiv, diferenţierea de fibra *target* este imposibilă. Diferenţele de ordin tinctorial propuse de Tomonaga şi Sluga (1969) sînt atît de variabile prin ele însele, încît nu pot fi considerate criterii de referinţă.

Mecanismul de formare al *core* rămîne obscur. În cazul leziunilor *multicore* s-a observat un diametru critic al fibrei sub care pluralitatea lezională nu a fost niciodată observată (162, 178). În elementele *multicore* distanţa dintre două zone lezionale reprezintă dublul distanţei care separă fiecare zonă în parte de sarcolemă, de unde deducţia că aceste elemente provin nu prin *splitting*, ci din contră în urma fuziunii unor fibre în care CCD preexista. Ritmurile de creştere ale zonei periferice şi ale *core* se conformează unor ecuaţii diferite atît cantitativ cît şi calitativ: periferia creşte exponenţial, *core* logaritmic (494), valoarea constantelor celor două ecuaţii fiind diferită.

Este cunoscută existenţa unor gradiente centro-periferice pentru diverse structuri subcelulare (miofibrile) sau metaboliţi (acizi nucleici) în decursul miogenezei. Miofibrilele se dezvoltă centriped, iar dacă acest lucru este valabil şi pentru mitocondrii, se poate presupune că un stop în maturarea fibrei determină leziunea centrală (184).

Analogia cu fibra *target* a evocat o patogeneză denervativă a CCD; în acelaşi sens pledează şi caracterul nediferenţiat sau dediferenţiat al mozaicului muscular.

Leziunea a fost reprodusă experimental prin denervare (150) sau tenotomie (570), chiar în forma „inversată" (190, 248).

În patologia umană s-au raportat cazuri de asociere între leziuni de tip CCD şi structuri nemalinice (9, 319, 346), iar Takahashi şi colab. (1973) comunică la acelaşi caz modificări de tip CCD, structuri nemalinice şi numeroşi nuclei centrali.

Factorul cauzal intervine probabil după momentul migrării periferice a nucleilor şi după diferenţierea fibrelor T_1, deci într-un moment mai tardiv al miogenezei faţă de cel în care se declanşează leziunile din miopatia centronucleară.

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia centrală a leziunilor ar putea exprima şi raporturile spaţiale mai distante dintre această zonă şi aria de contact mioneural.

Contribuţia factorului genetic în patogeneza CCD pare facultativă (21). Bethlem şi colab. (1966) au avut ocazia să observe trei cazuri care, simptomatic, aminteau glicogenoza McArdle, provenind dintr-o familie în care simptomatologia era cunoscută de patru generaţii. În observaţiile lui Karpati şi colab. (1971) modificările morfologice erau complexe, CCD coexistînd cu fibre *target* şi cu bastonaşe.

8.7.2. Miopatia miotubulară/centronucleară

Studiul microscopic al muşchiului în diverse condiţii patologice creează nu rareori impresia de imaturitate.

Spiro şi colab. (1966) au observat în biopsia musculară a unei persoane adulte numeroase fibre mici cu structură miotubulară; ulterior Sher şi colab. (1967) subliniază că centralizarea nucleilor este mai constantă decît prezenţa miotubilor şi propun termenul de miopatie centronucleară, termen în general preferat în studiile recente.

Deşi numărul de cazuri cunoscute pînă în prezent este redus (67 de cazuri pînă în 1975) (491) şi în ciuda heterogenităţii lor, există cîteva aspecte relevante, de evidentă semnificaţie euristică:

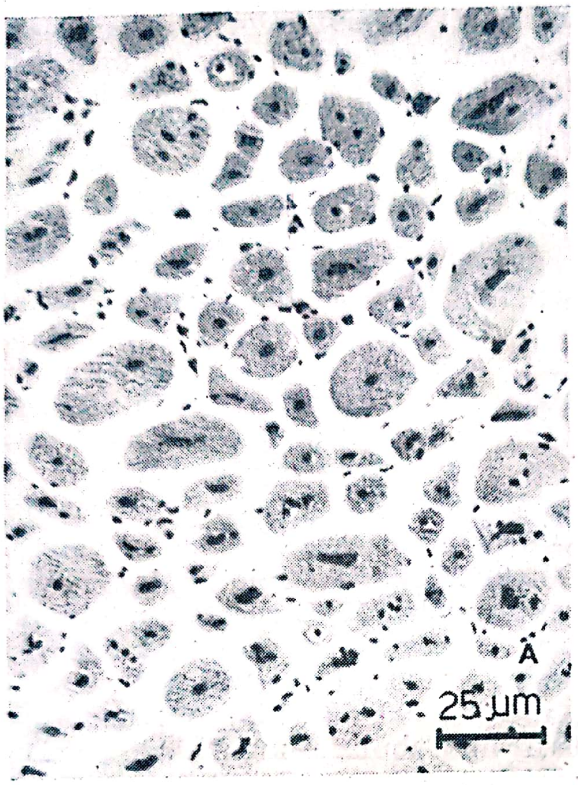
1) Miopatia centronucleară, entitate clinico-genetică sau sindrom tributar unor genotipuri diverse? Marea majoritate a faptelor cunoscute pledează în favoarea celei de-a doua ipoteze. Clinic, simptomul cel mai constant este oftalmoplegia externă şi faciesul miopatic, dar s-au semnalat fenotipuri pseudohipertrofice (260, 491), mimînd DMP de centură (46, 364) sau facio-scapulo-umerală (638).

Heterogenitatea genetică este încă şi mai evidentă: pedigreeuri compatibile cu recesivitatea legată de sex (32, 638), cu dominanţa autosomală (318, 396, 535) sau cu recesivitatea (56, 435, 486), au fost succesiv prezentate. Exceptînd cazurile X-recesive, care au avut o evoluţie malignă, nu există vreo corelaţie între particularităţile genetice şi evoluţia clinică.

2) Miopatie miotubulară sau centronucleară? Structura miotubulară observată în această boală nu ocupă axul fibrei pe întreaga sa lungime (45, 396, 491, 545). Aceste structuri miotubulare manifestă şi alte proprietăţi incompatibile cu statutul de miotub embrionar (150): ele sînt adeseori tipizabile histochimic. Diferenţele de dimensiune invocate de cei mai mulţi autori (56, 260, 330, 417, 571, 597) nu constituie un contraargument, deoarece este cunoscut faptul că uneori miotubii pot atinge 70 µm (430 a). Celula caracteristică acestei miopatii trebuie plasată undeva între stadiul de miotub fetal normal şi fibra musculară matură. Coexistenţa structurii miotubulare cu poziţia normală subsarcolemică a unor nuclei (260, 417, 491) nu a fost niciodată semnalată în miogeneza normală. Mozaicul muscular din această miopatie sumează întreaga istorie a miogenezei de la arhetipul miotubular pînă la fibra matură.

Gradul de diferenţiere histoenzimatică al fibrelor constitutive este uneori acceptabil (330, 486, 491, 571, 638), alteori mediocru (46, 260, 535, 545) fără a lipsi situaţiile în care diferenţierea nu este sesizabilă (609).

Scanned with OKEN Scanner



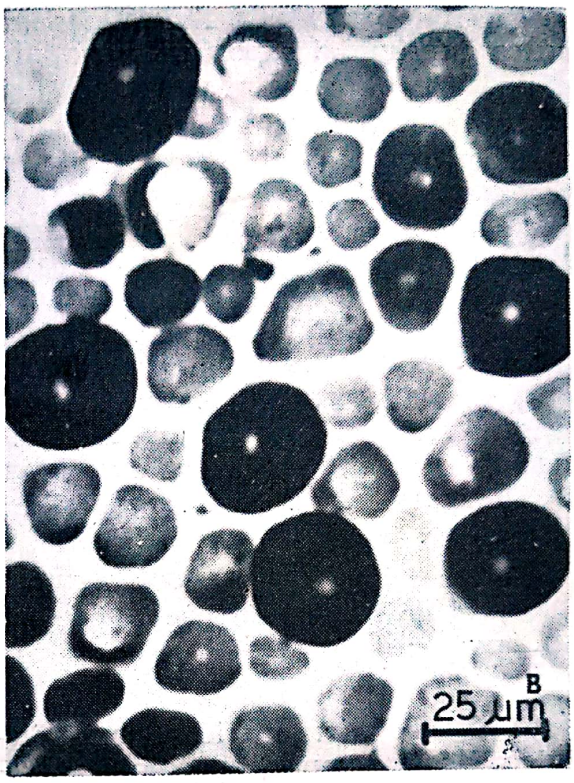


Fig. 8.22 A. — Miopatie contro-nucleară: nucleii centrali sînt vizibili în aproape fiecare fibră (van Gieson).

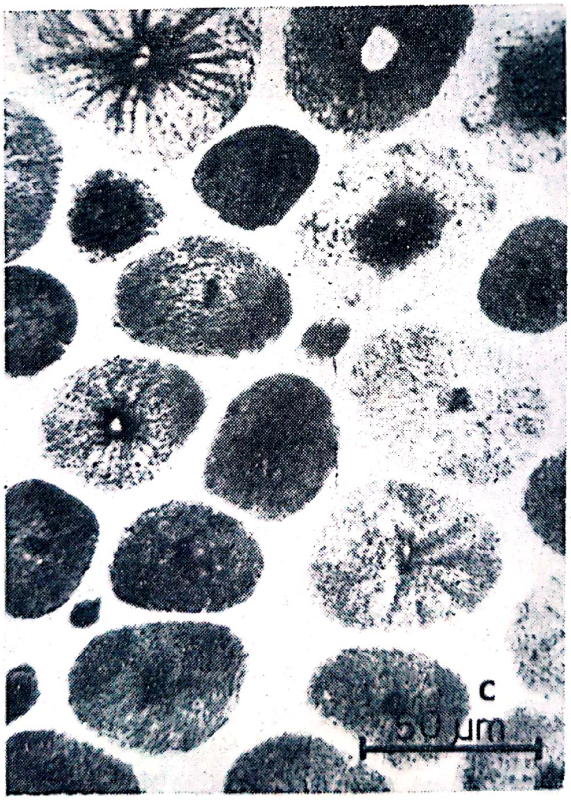


Fig. 8.22 B. — Atrofie T_1 (ATP-aza miofibrilară).

Fig. 8.22 C. — (NADHTR), uneori cu halou hiperreactiv.

Scanned with OKEN Scanner

Harriman și Haleem (1972) disting două grupuri de cazuri de miopatie miotubulară/centronucleară: cu și fără heterogenitate dimensională. Explantul muscular al singurului caz studiat în cultură se comporta normal (154, 155), cu mențiunea că striațiile transversale apăreau după un interval de timp de trei ori mai lung decît la normal. Acest fapt sugerează o capitalizare corectă a potențialului genotipic predeterminat al mioblastului, situație dealtfel evidentă și în alte boli musculare, inclusiv în mutantul mdg/mdg al disgeneziei musculare (53).

Dependența inegală de inervație a diverselor tipuri metabolice de fibră musculară (25) se explică prin structura lor genotipică diferită, care le conferă anumite caracteristici predeterminate, a căror expresivitate fenoptică este modulată de efectul neurotrofic (256, 532). Miotubul manifestă o anumită directivare metabolică intrinsecă, care devine și mai manifestă în ansamblul interrelațiilor mușchi-nerv. În cursul miogenezei la om diferențierea fibrelor T_2 precedă pe cea a fibrelor T_1 (149, 208). Se presupune că cele două momente sincretice ar exprima tocmai gradul

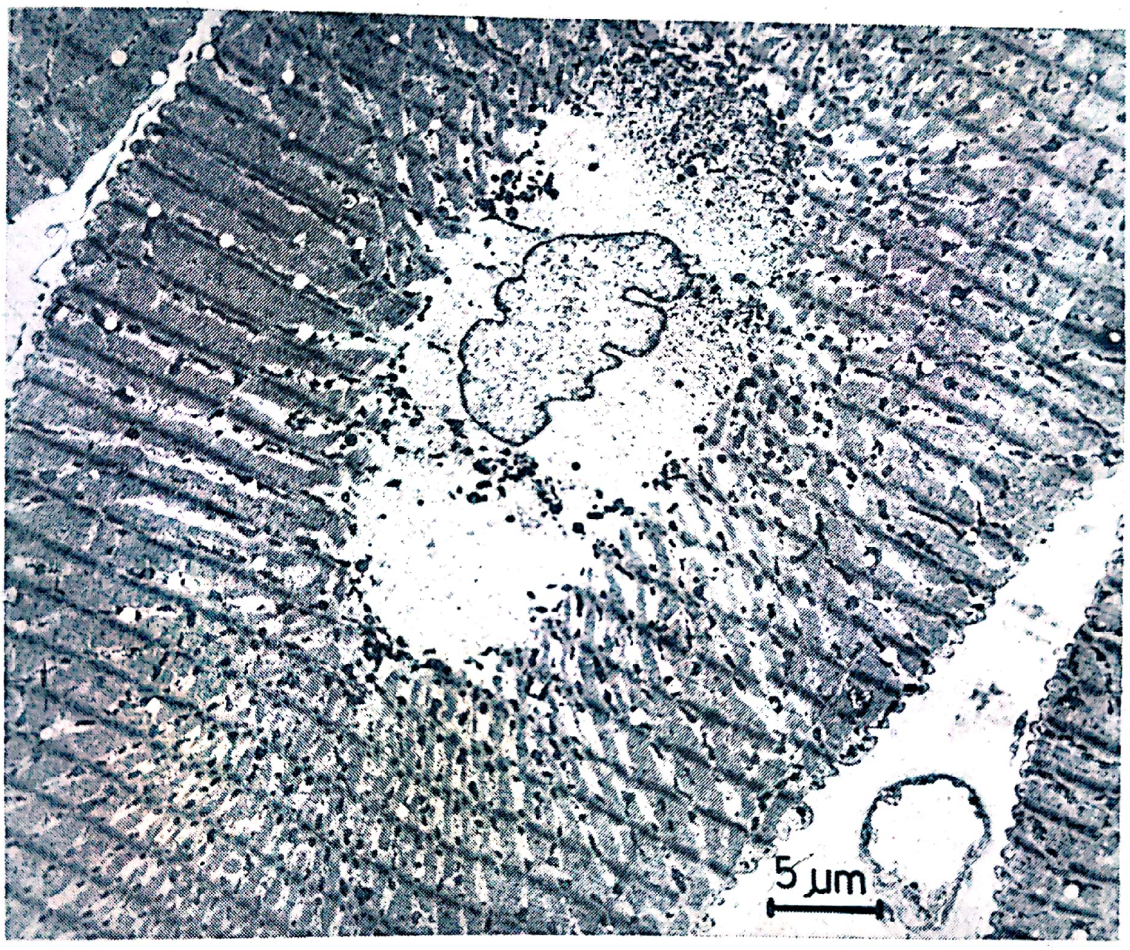


Fig. 8.23. — Miopatie centro-nucleară: nucleul central este circumscris de un halou lipsit de mitocondrii și elemente miofibrilare (MF).

Scanned with OKEN Scanner

diferit de dependenţă faţă de inervaţie (22), efectul neurotrofic fiind mai evident asupra populaţiei T_1, pentru a cărei diferenţiere intervenţia sa este probabil decisivă; astfel s-ar putea explica fragilitatea deosebită a acestui tip.

Diferenţierea este consecinţa mitozelor cuantale, mitozele proliferative fiind responsabile numai pentru creşterea unei anumite populaţii celulare (273 a). Aceasta ar putea constitui explicaţia discrepanţei dintre imaturitatea constantă şi creşterea relativ normală a fibrelor musculare în miopatia miotubulară/centronucleară.

Rezumînd cele expuse, reiese că miogeneza se dezvoltă normal pînă în momentul critic al instituirii simbiozei mioneurale, cînd incompetenţa partenerului neural limitează sectorial maturarea şi interferează creşterea structurii aberant inervate. Imaturitatea acestui miotub, atît de vizibilă morfologic, nu este incompatibilă cu o anumită maturitate metabolică (486), fenomen dealtfel demonstrat de studiile izoenzimatice (44).

3) Cauzalitate miogenă sau determinism denervativ? Aspecte „sugestive" pentru denervare se observă frecvent în miopatia centronucleară: fibre cu aspect targetoid, fibre angulare, uneori grupaje, atrofie preferenţială T_1 (24, 45, 46, 259, 260, 294, 466, 486, 491). EMG cantitativă argumentează de asemenea pentru interesarea selectivă a unei anumite populaţii de UM (486, 574).

Elementul decisiv ar fi trebuit să-l constituie descoperirea leziunilor medulare în cazurile autopsiate, dar acest lucru nu a fost posibil (32, 87, 259, 417, 639). Pongratz şi colab. (1975) au raportat degenerescenţa axonală în biopsia de nerv, dar alte studii ale inervaţiei terminale nu au pus în evidenţă anomalii concludente (260, 545, 639).

Nu există încă un model experimental autentic de miopatie centronucleară. Denervarea neonatală la cobai menţine structura miotubulară a fibrelor T_2 (192); o creştere a numărului de fibre cu nuclei centrali a fost observată ca un fenomen tranzitoriu la animalele denervate în stadiul fetal (660).

Anumite observaţii privilegiate pledează pentru denervare: în familia raportată de Bethlem şi colab. (1969), miopatia miotubulară coexista cu boala Charcot-Marie-Tooth; miotubi, CCD şi chiar structuri nemalinice au fost descrise în acelaşi muşchi (609); coexistenţa ultimelor două aspecte (9), ca şi reproducerea lor experimentală prin interferarea inervaţiei musculare (320) au fost de asemenea observate.

Acceptînd aceste probe ca sugestive pentru denervare, se poate postula că substratul miopatiei miotubulare/centronucleare este o denervare *sui generis*, precoce şi predominant funcţională, afectînd probabil transportul axoplasmatic.

4) Proces involutiv sau miogeneză abortivă? Există doar puţine cazuri care ar putea ilustra o patogeneză degenerativă (56, 87, 597) şi fiecăruia i se pot aduce critici substanţiale. Chiar leziunile degenerative focalizate (532, 571) tind să fie considerate secundare şi nespecifice, deoarece marker-ul histoenzimatic al activităţii lizozomale — fosfataza acidă — nu a putut fi pus în evidenţă (260, 491, 641).

O ipoteză alternativă, mai plauzibilă, cea a regenerării imperfecte (330), invocă fenomenele de bazofilie şi prezenţa celulelor satelite; totuşi, prezenţa acestora nu a fost confirmată, mulţi autori (87, 491,

Scanned with OKEN Scanner

597, 641) nu au observat bazofilia, iar prezența poliribozomilor constituie o observație izolată (574).

Ipoteza cea mai plauzibilă este aceea a sistării maturării, dar mecanismul acesteia rămîne încă obscur (390). Admițînd rolul de „rezervor celular" atribuit celulelor satelite în cursul procesului de regenerare, situația devine paradoxală: în ciuda degenerării elementelor satelite, fibrele musculare se prezintă normal. În această situație se poate presupune fie că numărul de elemente reclamate de procesul de regenerare reprezintă doar o minoritate din totalul celulelor satelite, fie că, în general sau în speță, regenerarea musculară este posibilă și pe căi care nu implică participarea obligatorie a celulelor satelite (324).

8.7.3. Miopatia cu degenerescența celulelor satelite

Beckman și colab. (1971) observă alterări grave generalizate de tip degenerativ ale celulelor satelite, fără interesarea fibrelor musculare, la un copil de 11 luni, a cărei enzimogramă și electromiogramă nu permiteau nici o încadrare nosologică.

Activitatea pinocitozică era foarte vizibilă, iar membrana bazală se prezenta mult îngroșată. Celulele satelite prezentau frecvente vacuolizări, unele elemente degenerate fiind drenate prin capilarele în lumenul cărora sînt regăsite.

Semnificația acestui aspect lezional este cu atît mai incertă, cu cît însăși semnificația funcțională a celulelor satelite este rezultatul atrofiei sau hipotrofiei T_1 (24, 46, 260, 294, 318, 396, 466, 486); pe de altă parte, nu există corelații între hipotrofie și incidența nucleilor centrali care, cu rare excepții (46, 294, 486), sînt prezenți în ambele tipuri de fibră, chiar dacă T_1 pare prevalent afectat. Există situații în care nucleilor centrali în fibrele T_1 le corespunde o dezorganizare miofibrilară centrală în fibrele T_2 (486), sau situații în care modificările miotubulare predomină în T_2 în contextul unei atrofii T_1 (491). În fine, atrofia T_1 cu nuclei centrali ar putea reprezenta o variantă a miopatiei centronucleare (193, 318).

8.8. Miopatii cu disproporție de tip

Constituția dezechilibrată a mozaicului muscular, prin modificări de ordin cantitativ (predominanța sau prezența minoritară a unui anumit tip de fibră), sau calitativ (atrofie sau hipertrofie de tip), este denumită sub termenul generic de disproporție de tip (161).

Există cîteva rapoarte asupra unor miopatii caracterizate numai prin disproporție de tip. Atrofia T_1 familială, cu prezența de rare bastonașe, și hipertrofia T_2 (334), prima fiind considerată mai evocatoare pentru miopatia nemalinică chiar decît structurile nemalinice.

Atrofia selectivă T_1 cu nuclei centrali (192, 318), uneori asociată cu liză miofibrilară centrală în T_2 (486), constituie un alt exemplu care ilustrează dependența diferită de inervație a celor două populații de fibre musculare (25, 72).

În alte circumstanțe fibrele T_2 sînt prioritar afectate. În biopsia a doi frați cu distonie ereditară s-au observat atrofia T_2 și numeroase fibre inelare (210).

Scanned with OKEN Scanner

Hipoplazia T_2 a fost semnalată la o fetiţă de 5 ani cu miopatie congenitală şi întîrziere motorie. Fibrele hipotrofice nu prezentau leziuni ultrastructurale (389).

Un tablou similar este realizat prin denervare neonatală (192), sau rezultă în urma atrofiei prin neutilizare; sporadic, a fost observat şi la cîine (92).

8.9. Glicogenozele musculare

Cadrul glicogenozelor musculare reuneşte totalitatea afecţiunilor consecutive unor defecte enzimatice — unice sau multiple — identificate în circuitele metabolice ale glicogenolizei, avînd ca rezultat o perturbare a energogenezei musculare, cu sau fără acumulare de glicogen, normal sau patologic structurat.

8.9.1. Metabolismul glicogenului muscular

Glicogenul este un polizaharid polimer al D-glucozei, în structura căruia asamblarea moleculelor monomerului se realizează în două moduri: prin legături 1-4 glucozidice care structurează catena liniară principală, catenă pe care, din loc în loc, se grefează, prin legături 1-6 glicozidice, catenele laterale.

Polizaharidul are GM de ordinul 10^6, iar concentraţia sa este de 1 g/100 g muşchi umed.

Biosinteza glicogenului

Transformarea piruvatului în glucoză reprezintă modalitatea principală de biosinteză a glicogenului prin parcurgerea în sens invers a căii Embden-Meyerhof, ale cărei etape sînt în general direct reversibile, cu următoarele excepţii:

— convertirea piruvatului în fosfoenolpiruvat;

— formarea de fructozo-6-fosfat din fructozo-1,6-difosfat, reacţie catalizată de difosfofructozo-fosfatază (reacţia inversă este controlată de fosfofructo-chinază);

— trecerea de la G-1-P la glicogen.

Acest ultim stop metabolic este evitat prin reacţiile succesive:

$$G\text{—}1\text{—}P + UDP \xrightarrow[\text{Pirofosforilaza}]{\text{UDPG}} UDP\text{-}G + 2P_i \quad (1)$$

$$UDP\text{-}G + (G)_n \xrightarrow[\text{sintetaza}]{\text{Glicogen}} UDP + (G)_{n+1} \quad (2)$$

Gruparea glicozidică a UDP-G este transferată pe restul glucozidic nereductor al catenei de amiloză, rezultînd o grupare α-1,4-glicozidică între C_1 al glucozilului glucozei şi 4-hidroxilul glucozilului terminal amilozic.

Intervenţia enzimei branşante (amilo-1,6-1,4-transglicozidaza) catalizează transferarea unui fragment terminal oligozaharidic de la extremitatea catenei principale la o grupare 6-hidroxil, în aşa fel încît să formeze o legătură α (1-6) şi totodată un punct de ramificaţie.

Formarea G-1-P se poate realiza şi via

$$G + ATP \xrightarrow[\text{hexokinaza}]{Mg^{++}} G\text{-}6\text{-}P + ADP \quad (3)$$

$$G\text{-}6\text{-}P \xrightarrow[\text{fosfogluco-mutaza}]{Mg^{++}} G\text{-}1\text{-}P \quad (4)$$

care constituie modalitatea principală în muşchiul striat.

Scanned with OKEN Scanner

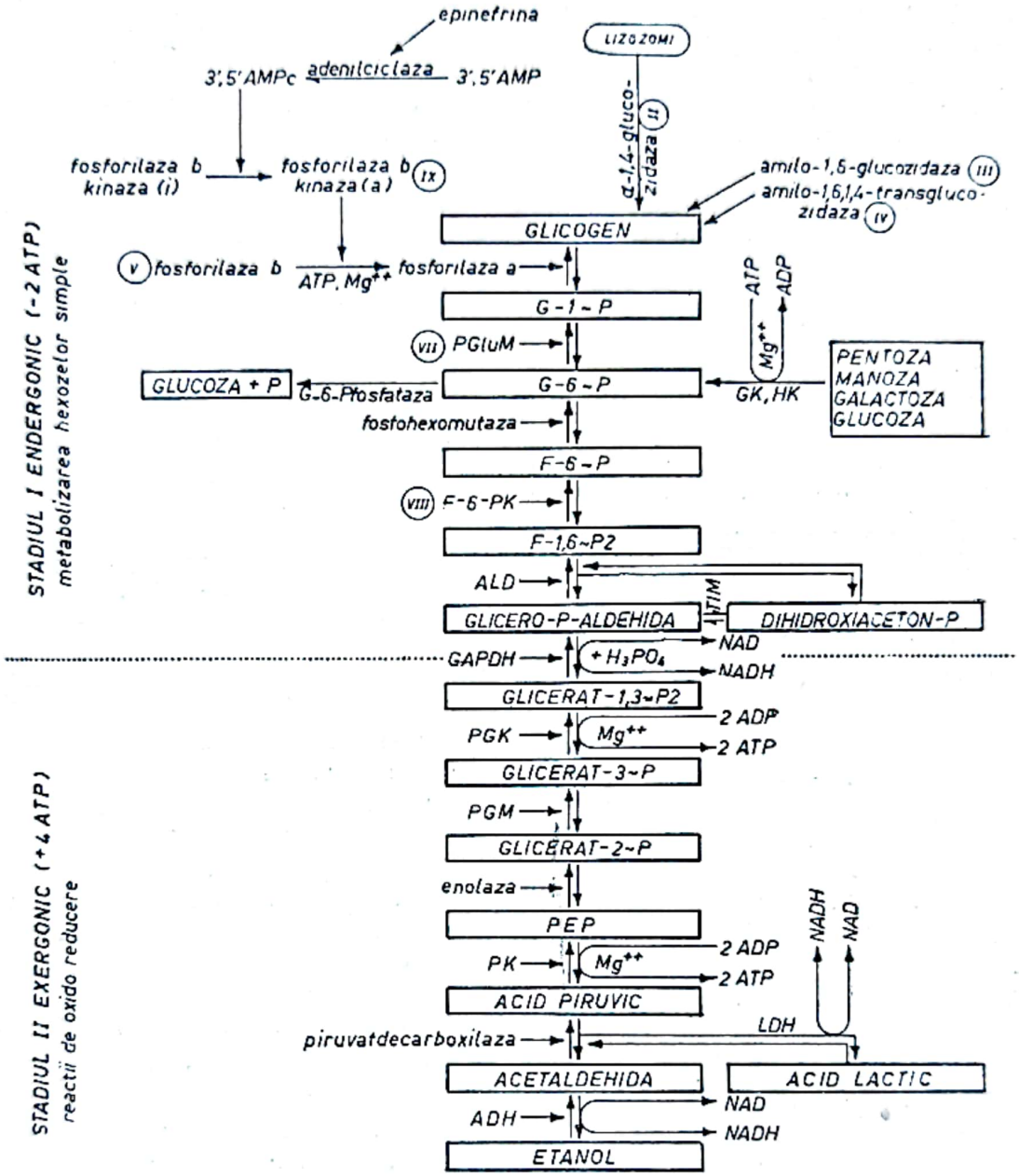


Fig. 8.24. — Schema glicolizei: în cercuri, cu cifre romane se indică glicogenoza corespunzătoare deficitului enzimatic respectiv.

Catabolismul glicogenului

Glicogenoliza implică un sistem biocatalitic format din două enzime: α-1,4-glucanfosforilaza și amilo-1,6-glucozidaza (maltaza acidă). Fosforilaza intervine în reacția:

$$(G)_n + P_i \xrightleftharpoons{\text{fosforilaza}} (G)_{n-1} + G\text{-}1\text{-}P \qquad (5)$$

Fosforoliza grupării glucozidice terminale α(1-4) se repetă pînă la nivelul punctelor de ramificație α(1-6) glucozidice. În urma acțiunii

exhaustive a fosforilazei rezultă dextrina-limită, a cărei degradare ulterioară reclamă prezenţa enzimei debranşante, α(1-6) glucozidaza. G-1-P rezultat este degradat ulterior pe calea Embden-Meyerhof cu un randament de 2-ATP/1 mol glucoză. Procesul are loc în sarcoplasmă (spaţiul 1) şi conduce la formarea de lactat, care poate servi la resinteza glucozei sau este metabolizat via piruvat-acetat activat în ciclul tricarboxilic.

În muşchiul aflat în repaus, fosforilaza se găseşte sub forma inactivă b. Reacţia de activare:

$$\text{Fosforilaza b} \underset{\text{fosfataza specifică}}{\overset{\text{fosforilaza chinaza a, } Mg^{++}}{\rightleftharpoons}} \text{Fosforilaza a} \quad (+4\ \text{ATP} \rightarrow +4\ \text{ADP}) \qquad (6)$$

ATP sau/şi G-6-P reacţionează necovalent cu fosforilaza b. Gruparea fosforilată este o grupare serinică. Activarea *in vitro* necesită AMP.

Fosforilaza a este un tetramer cu GM=500 000; forma inactivă b este un dimer cu GM=250 000. Molecula enzimei este formată din subunităţi cu GM=125 000 legate prin punţi bisulfhidrice.

Tetramerul conţine patru grupări fosforilate, patru grupări piridoxal-5′-fosfat şi leagă 4 AMP. Există indicaţii că forma activă are totuşi o structură dimerică.

Degradarea directă şi rapidă a glicogenului pînă la glucoză este posibilă în spaţiul 2 lizozomal, sub acţiunea α(1-4) glucozidazei acide, glucoza rezultată este fosforilată catalitic sub acţiunea hexochinazei la G-6-P. Muşchiul conţine puţină hexochinază specifică şi deloc glucochinază (595).

Reglarea metabolismului glicogenului

Controlul metabolismului glicogenului se realizează la nivele multiple într-un amplu sistem integrat de tip *feed back* (265).

1) Piruvatchinaza controlează relaţiile respiraţie-glicoliză, acetil-CoA acţionînd ca modulator pozitiv.

2) Fosfofructochinaza intervine limitativ în formarea esterului hexozo-difosforic, elementul de reglaj fiind raportul ATP/AMP, care reflectă încărcarea energetică a sistemului. Inhibarea prin ATP sau citrat are ca efect acumularea G-6-P şi indirect, deprimarea activităţii hexochinazice.

3) Fosfoglucomutaza este singura etapă absolut ireversibilă şi poziţia sa centrală sugerează că o deficienţă totală a acestei enzime ar fi letală. Prezenţa G-1,6-P ca „primer“ apare de asemenea necesară (594).

4) Sistemele antagoniste cuplate ale glicogen-sintetazei şi fosforilazei realizează reglajul cel mai fin. Reacţiile de activare din sistemul fosforilazic presupun fosforilări în lanţ, unele autocatalitice (fosforilaza-b-chinaza), sau prezenţa unui dublu mecanism de activare, enzimatic şi Ca^{++}-dependent (Ca activating factor — CAF) (225).

Activarea fosforilazei este anticipată de activări succesive ale unor sisteme precursoare; secvenţa este următoarea:

— Adenilciclaza activată de epinefrină generează 3′,5′-AMP ciclic utilizînd ATP ca substrat.

— În prezenţa adenilatului ciclic şi/sau CAF are loc activarea prin fosforilare autocatalitică a fosforilazei-b-chinazei.

— Fosforilaza-b-chinaza activă converteşte fosforilaza b în fosforilază a, activare care necesită ATP şi Mg^{++} (″3″).

Grupările fosfat ale fosforilazei a nu intervin direct în mecanismul

enzimatic, dar asigură transformarea allosterică necesară activării. Concentraţia fiziologică de ATP inhibă reacţia "3" prin creşterea valorii Km a fosforilazei b pentru AMP; invers, AMP măreşte afinitatea enzimei pentru glicogen şi P_i.

— Fosforilaza a declanşează fosforoliza glicogenului conform ecuaţiei (5).

Paralel cu rolul AMP-ciclic în reglarea echilibrului fosforoliză-glicogenogeneză, se presupune şi existenţa unui mecanism de activare comun pentru fosforilază, fosfofructochinază şi ATP-aza miofibrilară, regizat de CAF şi independent de acidul adenilic (438). Există date care sugerează totuşi o corelaţie între cele două sisteme de activare în sensul că AMP-ciclic măreşte disponibilităţile de Ca^{++}, prin permeabilizarea membranei reticulului sarcoplasmatic, intervenind astfel în activarea miozin-ATP-azei. Ipoteza este susţinută de compartimentarea aparatului enzimatic, ca şi a enzimelor faţă de substrate (382), fosfofructochinaza şi UDP-G-glicogensintetaza fiind cantonate exclusiv în sistemul sarcotubular (fracţiunea cuprinsă între 75 000—105 000 g).

Simultan cu stimularea fosforolizei la multiple niveluri, AMP-ciclic instituie un punct de control al sintezei glicogenului prin acţiunea de inhibiţie exercitată asupra formării glicogensintetazei I, mediată prin activarea sintetazei-I-chinazei corespondente.

Mecanismele de reglare precizate de studiile *in vitro* au fost verificate într-un sistem glicolitic reconstituit din enzime purificate, sistem care s-a dovedit capabil de autoreglare în condiţiile corespunzătoare unui muşchi în repaus (556). Există indicaţii asupra faptului că enzimele implicate în metabolismul glicogenului sînt legate mai rigid de acest substrat decît de membranele RS (138). Ele se labilizează odată cu diminuarea concentrţiei glicogenului, „dizolvîndu-se" în sarcoplasmă (138, 461).

8.9.2. Patologia metabolismului glicogenului

Glicogenozele musculare sînt rezumate în tabelul XXI.

8.9.2.1. Glicogenoza tip II Pompe (defectul α-1,4-glucozidazei E.C. 3.2.1.20)

Afecţiunea se caracterizează prin acumularea masivă de glicogen (peste 5%) în toate organele, dar în special în miocard şi muşchi.

Primele manifestări apar la vîrsta de 2—5 luni şi constau în dispnee, cianoză şi tahicardie. Obiectiv se constată cardiomegalie, hepatomegalie inconstantă şi hipotonie musculară moderată. Evoluţia este fatală prin insuficienţă cardiacă pînă la vîrsta de 2 ani.

Recent au fost semnalate şi cazuri la adulţi (175, 176).

EMG este sugestivă pentru un proces miogen (592), iar activitatea pseudomiotonică este mai vizibilă decît în alte glicogenoze (357).

ECG este constant modificată în formele infantile, relevînd tulburări de conducere şi de repolarizare (593).

Biochimia musculară. Concentraţia glicogenului muscular creşte pînă la 12 g% (267). Răspunsul la adrenalină, ca şi creşterea lactacidemiei în condiţii de exerciţiu ischemic sînt normale (175, 176, 278).

Defectul enzimatic constă în absenţa maltazei acide (267), actualmente existînd o metodă citoenzima-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXI

Glicogenozele musculare

Defectul enzimatic (dereglarea metabolică)		Transmisie genetică	Diagnostic
Glicogenoze	cu defect enzimatic precizat		
II Pompe	α-1,4-glucozidaza	AR	Enzima absentă în mușchi și leucocite
III Cori-Forbes §	amilo-1,6-glucozidaza	AR	Enzima absentă în mușchi și leucocite
IV Anderson §	amilo-1,6→1,4 transglucozidaza	?	Absența enzimei în mușchi și ficat
V McArdle	fosforilaza musculară	AR	Testul de efort: pozitiv (piruvicemia și lactacidemia nu se modifică). Absența enzimei în mușchi.
VII Thomson &	fosfoglucomutaza musculară	?	Testul de efort: răspuns mediocru. Enzima absentă în mușchi
VIII Tarui	fosfofructochinaza musculară	AR	Absența fracțiunii musculare în izoenzimograma serică și a enzimei în mușchi
IX Hers	fosforilaza-b-chinaza?	?	Test de efort: răspuns retardat. Enzima absentă în mușchi (histoenzimatic)
X Hug	proteinchinaza AMP-dependentă	?	Enzima absentă în mușchi și ficat
Dereglări ale glicolizei prin defecte enzimatice multiple identificate			
Satoyoshi-Kowa	fosfohexozoizomeraza fosfofructochinaza	?	Test de efort pozitiv, negativabil prin aport de fructoză
Steinitz-Reisner	amilo-1,6-glucozidaza glucozo-6-fosfataza	?	Absența enzimei în mușchi Absența enzimei în ficat
Dereglări ale glicolizei prin defecte enzimatice multiple neidentificate			
Slotwiner	acumularea unor fosfați dereglări ale sistemului ATP-azic?	?	?
Larson	(glicoliză excesivă surclasînd disponibilitățile ciclului citric?)		Test de efort: hiperlactacidemie și hiperpiruvicemie excesive. Mioglobinurie paroxistică

§ = se tezaurizează glicogen patologic; & = observații unice; AR — autosom recesiv; AD = autosom dominant.

tică simplă de evidențiere a enzimei în leucocite (172). Dozările directe ale activităților enzimatice au demonstrat normalitatea tuturor enzimelor din ciclul Embden-Meyerhof. Absența maltazei acide a fost în schimb constant demonstrată, atît prin metode axate pe studiul hidrolizei glicogenului (267, 273, 278), cît și prin cele bazate pe determinarea randamentului reacției inverse de încorporare a uridin-^{14}C-maltozei (177). S-a exclus orice posibilitate de inactivare a enzimei, deoarece toate metodele

de activare a unei activităţi latente (tratarea suspensiei lizozomale cu Triton X-100, congelări şi decongelări repetate) s-au demonstrat ineficiente (175, 177).

Engel (175) admite că activităţile enzimatice minime, prezente în ţesutul muscular şi cel hepatic, reprezintă fie un „împrumut" din interstiţiu, fie activitatea mult inhibată de pH-ul acid a maltazei neutre, dar în nici un caz efectul unei expresivităţi incomplete.

Mehler şi Di Mauro (1977) au pus totuşi în evidenţă o activitate enzimatică reziduală în forma cu debut tardiv al deficienţei în maltază acidă (397 a).

În urma unor studii izoenzimatice pare probabilă existenţa a două variante ale defectului enzimatic: calitativă şi cantitativă (147).

Existenţa cazurilor cu apariţie tardivă este dificil de explicat. S-a sugerat că evoluţia benignă pledează pentru o transmisie autosomal-recesivă, genele alele realizînd un mozaic capabil de un control parţial al defectului enzimatic (179). Totuşi, o asemenea explicaţie nu satisface deoarece există cazuri în care activitatea enzimei este zero (89), sau în care chiar şi izoenzima hepatică lipseşte (175).

Maltaza acidă lipseşte în fracţiunea lizozomală uşoară, ca şi în cea grea, izolată din muşchiul acestor bolnavi, dar este prezentă în fracţiunile respective izolate din biopsia unui bolnav cu glicogenoză tip V (20). Enzima scade net în hipotiroidism (291).

Structura glicogenului este normală în marea majoritate a cazurilor, deşi incidental au fost observate catene laterale mai scurte (177, 592, 593), probabil datorită unui defect asociat al enzimei de debridare (598). Gautier şi colab. (1965) au pus în evidenţă, în plus, acumularea unui produs bazofil de degradare a glicogenului. Wolfe şi Cohen (1968) prezintă un caz personal şi alte 18 din literatura anilor 1936—1965 în care, alături de glicogen, s-a observat şi tezaurizarea unui mucopolizaharid acid, considerat de autori un parametabolit specific bolii Pompe.

Morfopatologia musculară se caracterizează prin miopatie vacuolară: vacuolele de tip 3 au contur policiclic, diametrul de 2—3 μm şi conţin agregate de tipul glicogenozomilor. Aceste vacuole reprezintă efectele acumulării glicogenului în lizozomi (176, 278, 593), acumulare care coincide cu topochimia normală a maltazei acide (267, 268).

Investigaţiile de histoenzimologie electronică au relevat unele neconcordanţe: glicogenul se acumulează în spaţii de tip 2 lipsite de activitate fosfatazică acidă, fapt interpretat ca o dovadă că vacuolele reprezintă fie lizozomi compromişi plurienzimatic, fie autofagozomi (181).

Un aspect interesant îl reprezintă formaţiunile „milipore", constituite din tubuli ramificaţi şi anastomozaţi, asemănătoare reţelei tubulare din muşchiul în curs de regenerare (660). Originea acestor structuri este sistemul T. Ele apar numai în forma adultului.

Acumularea nelimitată a glicogenului în boala Pompe este consecinţa inexistenţei glicogenolizei autofage, care, funcţionînd independent de cea citoplasmatică, limitează tezaurizarea în celelalte tipuri de glicogenoze musculare. Glicogenul acumulat intralizozomal nu este însă accesibil fosforilazei sarcoplasmatice şi se acumulează nelimitat. Tezauriza-

Scanned with OKEN Scanner

rea hepatică este limitată de eliminarea polizaharidului prin sistemul biliar (462).

8.9.2.2. Glicogenoza tip III Cori-Forbes (defectul amilo-1,6-glucozidazei E.C. 3.2.1.33)

Simptomatologia clinică, prezentă din primul an de viață, se rezumă la hepatomegalie, dezvoltare somatică lentă și susceptibilitate mărită la infecții. Supraviețuirea pînă la adolescență este un fapt comun, hepatomegalia retrocedînd deși defectul enzimatic persistă (58, 432, 632).

Investigațiile biochimice de rutină relevă ocazional hipoglicemie, cetonurie de post, o curbă de toleranță la glucide de tip diabetic și hiperlipemie. Răspunsul hiperglicemic la epinefrină și glucagon este absent sau diminuat, iar lactacidemia nu se modifică în condiții de efort ischemic (72).

Intensitatea simptomelor musculare variază de la simpla hipotonie (446), pînă la tabloul unei miopatii cronice progresive severe, într-un paralelism evident cu durata evoluției (58).

EMG este necaracteristică: se înregistrează averse pseudomiotonice, bogată activitate de inserție, PUM cu parametrii subnormali. Ca și în boala Pompe se consideră că tezaurizarea neuronală poate explica ABS, ca și unele aspecte morfologice particulare (fibre *target*).

Morfopatologia musculară atrage atenția prin încărcarea glicogenică, care variază de la simple acumulări subsarcolemice (72), pînă la acumulări masive ce determină dezorganizarea sarcomerului, foarte evidentă la nivelul benzii I (103, 383, 421). Glicogenul se prezintă sub forma unor particule dense, rotunde, cu diametrul de 200—300 Å. Schotland și colab. (1965) afirmă că topografia acumulării glicogenului este caracteristică defectului enzimatic: subsarcolemică în glicogenoza tip V și intermiofibrilată în tipul III.

Biochimia musculară. Defectul enzimatic constă în absența activității amilo-1,6-glucozidazei. Acumularea de glicogen este moderată (2—3 g%), polizaharidul avînd catene laterale scurte; tezaurizarea este vizibilă în fibra musculară striată, hepatocite, leucocite și hematii (634).

Defectul enzimatic apare uneori disociat: astfel, arabi studiați în Israel prezentau o activitate enzimatică eritrocitară normală (257). Raporturile dintre defectul enzimatic hepatic și cel muscular conturează patru variante (148) (tabelul XXII).

Tabelul XXII

Subtipurile glicogenozei tip III

	Amilo-1,6-glucozidaz:		Transferaza		Incorporarea ^{14}C-glucozei	
	Ficat	Mușchi	Ficat	Mușchi	Ficat	Mușchi
Subtip						
A	−	−	−	−	−	−
B	−	+	−	±	−	+
C	+	−	+	+	+	−
D	+	+	−	−	+	+

8.9.2.3. Glicogenoza tip IV Anderson (defectul amilo-1,4-1,6-transglucozidazei E.C. 2.4.1.18)

Se cunosc doar două observații (18, 583), ambele cu debut precoce și cu evoluție spre o ciroză hepatică. Acumularea de glicogen anormal este generalizată.

Scanned with OKEN Scanner

Într-un caz care prezenta tremor şi demenţă (624), s-a semnalat acumularea de material PAS-pozitiv, electronodens, asemănător celui observat în glicogenoza tip IV.

8.9.2.4. Glicogenoza tip V McArdle-Schmid-Pearson (defectul miofosforilazei E.C. 2.4.1.1)

Sindromul descris de McArdle (1951) reprezintă prin excelenţă prototipul glicogenozei strict musculare, consecutive absenţei miofosforilazei (444, 543).

Simptomatologia clinică este evidentă din prima copilărie. Simptomul crucial sînt crampele musculare dureroase declanşate de eforturi mici sau moderate, afectînd orice grup muscular solicitat, crampe care dispar rapid în repaus. Dacă solicitarea musculară a fost intensă, simptomatologia tinde să persiste un timp chiar în repaus.

Un fenomen interesant este dispariţia durerii în ciuda continuării efortului, cu condiţia ca acesta să fie moderat, fără apariţia crampei („second wind") (444). Un alt simptom frecvent şi caracteristic este imposibilitatea de extensie a degetelor după mişcări repetate de închidere a pumnului.

Normalizarea motricităţii reclamă cîteva minute, deşi, în mod excepţional, rigiditatea, durerea şi creşterea în volum a maselor musculare pot persista zile.

Peste jumătate din cazuri prezintă ocazional mioglobinurie, uneori revelatoare pentru diagnostic (521, 527).

Examenul clinic de rutină nu decelează de obicei nimic anormal; 30% din cazuri pot prezenta discrete amiotrofii proximale la membrele superioare.

La efort moderat apar, pe lîngă simptomele musculare descrise, tahicardie, dispnee şi senzaţie de epuizare.

Afecţiunea este rară, pînă la finele anului 1974 fiind raportate doar 42 de cazuri sigure (365). Incidenţa este de trei ori mai mare la bărbaţi, transmiterea fiind autosomal recesivă.

EMG în cursul probei de ischemie a demonstrat că paralel cu instalarea contracturii dureroase, activitatea bioelectrică diminuă pînă la silenţiu electric, ceea ce pune în discuţie caracterul de crampă al contracturii vizibile clinic (159, 252, 520, 525).

Cadrul morfometabolic al acestei enzimopatii este dominat de absenţa miofosforilazei şi de consecinţele sale, în primul rînd de tezaurizarea glicogenului. Descoperirea defectului enzimatic specific a fost precedată de o serie de studii indirecte, ale căror rezultate suspectau absenţa miofosforilazei:

— Acumularea de glicogen normal structural (valori de pînă la 4 g%) (187, 392, 444, 543), vizualizat histochimic (27) şi electronooptic (132), în special în regiunea subsarcolemică.

— Formarea precară de acid lactic în condiţii de efort sau ischemie (392, 444, 525).

— Glicoliza anaerobă apare blocată *in vitro*, fenomen prompt corectat prin adaos de fosforilază sau de intermediari metabolici rezultaţi din etapele mai distale ale glicolizei (542, 616).

— Reacţia hiperglicemică normală la glucagon şi andrenalină, care exclude un defect al fosforilazei hepatice (519, 616).

Testele directe au demonstrat indubitabil absenţa enzimei musculare.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea miofosforilazei este nulă (444, 543) sau se cifrează la valori de ordinul 10^{-2} din cele normale (206, 542). Reactivitatea histoenzimatică pentru fosforilază lipseşte în toate tipurile de fibră musculară, în contrast cu activitatea optimă din musculatura mediei arteriolelor (27, 132, 187).

Studiile imunochimice au confirmat absenţa enzimei musculare (519), iar recent Dreyfus şi Alexandre (1971) au demonstrat prezenţa unei proteine de o antigenitate particulară, sugerînd o anomalie structurală a apoenzimei.

Studiile extensive şi laborioase ale lui Schimrigk şi colab. (1967) au certificat normalitatea tuturor celorlalte enzime glicolitice şi oxidative. Specificitatea leziunii enzimatice este dublată de specificitatea de organ a defectului, activitatea fosforilazică fiind normală în toate ţesuturile investigate şi menţinîndu-se ca atare şi în cultură (139).

Acumularea de glicogen este limitată de mecanismul compensator lizozomal. Activitatea maltazei acide era crescută în cazurile comunicate de Rowland şi colab. (1966), observaţie neconfirmată ulterior (252).

Substratul biochimic al contracturii dureroase rămîne încă obscur. Carenţa de ATP generează un tip similar de contractură, dar concentraţia fosfaţilor macroergici apare normală în muşchi în boala McArdle (520). S-a opinat că transportul de glucoză prin membrană este subnormal pentru necesităţile de efort; muşchiul compensează prin oxidaţie necesităţile metabolice modeste, glicoliza intervenind numai în condiţii ischemice (626). Cercetări pe preparate Natori asupra efectului cofeinei şi EGTA asupra pompei de Ca^{++} sarcoreticulare indică un defect de reacumulare a cationului în RS ca mecanism generator al contracturii (252). Totuşi, defectul factorului relaxant este contestat de alte laboratoare (68, 365).

Explicaţia fenomenului de „second wind" ar consta în mobilizarea acizilor graşi liberi care sînt utilizaţi ca surse energetice. În acest sens pledează ameliorarea randamentului muscular după perfuzia cu acizi graşi (444), efectul favorabil exercitat de noradrenalină sau heparină — ambele mobilizatoare ale lipidelor — asupra „punctului mort"; efectul este anulat de acidul nicotinic, frenator al procesului de mobilizare (455). Există un paralelism între gradul de mobilizare al lipidelor şi ameliorarea performanţelor musculare.

Structural şi ultrastructural leziunile sînt minime şi apar consecutiv efectului înlocuitor de spaţiu al acumulării de glicogen (547).

8.9.2.4.1. Forme particulare de glicogenoză tip V

Se cunoaşte o familie în care manifestarea clinică a deficienţei miofosforilazei a devenit evidentă abia în a cincea decadă de viaţă (expresivitate tardivă şi incompletă) (187). Unul din cazuri se prezenta histoenzimatic normal, iar dozările biochimice au depistat o activitate fosforilazică cifrată la 35% din valorile normale, suficientă pentru a satisface rezonabil glicogenoliza; cel de-al doilea caz nu dispunea de activitate miofosforilazică.

8.9.2.4.2. Alte anomalii ale sistemului fosforilazic

Deficitul fosforilazei-b-chinazei (E.C.2.7.1.38) a fost observat iniţial de Hers (1965) şi studiat detaliat ul-

Scanned with OKEN Scanner

terior (284, 286). Un studiu histochimic a fost publicat de Strugalska-Cynowska (1967).

Defectul pare de ordin calitativ, afinitatea chinazei pentru substratul specific — fosforilaza b — fiind redusă. În general, însăşi specificitatea fosforilazei-b-chinazei este redusă, activînd aproximativ egal fosforilazele musculare şi hepatice (287, 288). Diferenţele cantitative între expresia metabolică a defectului enzimatic la nivelul diverselor organe par a fi dependente de *turnover*-ul proteic local. Simptomatologia este foarte discretă în raport cu boala McArdle. Transmisia este adesea X-recesivă (407).

Muşchiul nu conţine fosforilază a, iar activarea fosforilazei b sub acţiunea adrenalinei nu are loc. Conţinutul muscular de glicogen creşte moderat, iar activitatea fosforilazei-b-chinazei nu este decelabilă. Capacitatea de efort a muşchiului este rezonabilă.

Lyon şi colab. (1967) au regăsit afecţiunea la suşa mutantă de şoarece I/FnLn, iar Cohen (1974) la suşa ICR/IAn. Bazele moleculare ale deficienţei de fosforilază chinază au fost recent analizate pe modelul natural al bolii, mutaţia spontană la ICR/IAn şoarece (109 a). Se admite că defectul vizează o genă de control localizată pe cromozomul X, genă indispensabilă pentru o expresivitate normală a genelor structurale, dintre care cel puţin una este aparţinentă unui cromozom autosomal. Efectele favorabile ale compuşilor β-adrenergici se explică prin activarea urmelor de enzimă (3,7%) capabile de o conversiune rezonabilă a fosforilazei b în forma activă care antrenează răspunsul glicolitic. Alte tipuri de glicogenoze la animalele de laborator au fost studiate de Gross (1975).

Cape (1969) nu a decelat histochimic existenţa fosforilazei a la un bolnav care acuza tulburări musculare necaracteristice, incriminînd incapacitatea muşchiului de a reacţiona la hormonul paratiroidian activator al adenilciclazei (pseudohipoparatiroidism).

8.9.2.4.3. Glicogenoza tip X

Hug şi colab. (1970) denumesc astfel o afecţiune interesînd muşchiul scheletic şi hepatocitul, atribuind-o absenţei proteinchinazei AMP-ciclic dependente, care activează fosforilaza-b-chinaza.

8.9.2.4.4. Fenocopii ale glicogenozei tip V

Sporadic, literatura consemnează cazuri care mimau pînă la perfecţiune clinic şi uneori chiar morfologic (acumulări zonale de glicogen), boala McArdle, fără ca investigaţiile biochimice să confirme un defect al glicogenolizei, o acumulare masivă de glicogen (de unde şi rezerva de a le denumi cazuri de glicogenoză), sau o structură aberantă a polizaharidului (142, 257, 589).

Majoritatea autorilor consideră aceste observaţii privilegiate ca o expresie a dereglării corelaţiilor intermetabolice şi intercompartimentale. Principiul compartimentării admite că dereglarea unei verigi metabolice are de obicei un efect limitat la un simptom sau la o modificare morfologică focală, fără a compromite metabolismul muscular *in toto*. În alte circumstanţe compartimentarea prejudiciază ansamblul metabolismului muscular; astfel, tezaurizarea glicogenului patologic este produsă în glicogenoza tip IV, de absenţa amilo-1,4—1,6-transglucozidazei, enzimă

Scanned with OKEN Scanner

implicată tocmai în ultima etapă de modelare a moleculei polizaharidului, rezultînd un glicogen anormal structurat, care nu satisface specificitatea de substrat a fosforilazei, glicogenoliza fiind virtual blocată. O altă ilustrare a aplicabilității restrînse a principiului compartimentării este cazul prezentat de Slotwiner și colab. (1969), al cărui omogenat muscular manifesta o activitate glicolitică intensă, în ciuda prezenței în exces a fosfocreatinei și ATP. Dereglarea interrelațiilor metabolice este suspectată și de Sreter și colab. (1972) într-un caz în care chiar mecanismul contractil și cel de relaxare par perturbate.

S-a semnalat miopatia steroidă complicînd boala McArdle (388) ca și reducerea activității miofosforilazei în pseudohipoparatiroidism (90).

8.9.2.5. Glicogenoza tip VII Thomson (defectul fosfoglucomutazei E.C. 2.7.5.1)

Observația este unică, aspectul clinic diferind de boala McArdle doar prin caracterul indolor al contracturii.

Morfologia nu este caracteristică.

Glicoliza anaerobă subnormală este ecoul defectului parțial al fosfoglucomutazei (și poate și al altor enzime?).

8.9.2.6. Glicogenoza tip VIII Tarui (defectul 6-fosfofructochinazei E.C. 2.7.1.11)

Criteriul clinic diferențial față de tipul V era, în ambele familii studiate (352, 612), absența durerii în cursul ischemiei.

Un al treilea caz, probabil X-recesiv, a fost raportat recent (353). Activitatea 6-fosfofructochinazei este net diminuată, izoenzima musculară, formată din subunități M, lipsind și în eritrocite (619).

8.9.2.7. Glicogenoza tip IX (absența fosforilazei-b-chinazei E.C. 2.7.1.38)

Această anomalie enzimatică rară (267, 268, 283, 285) se confundă clinic în mare măsură cu boala McArdle (vezi 8.9.2.4.).

8.9.2.8. Glicogenoza tip X Hug (absența proteinchinazei AMP-ciclic dependente)

A fost descrisă în cadrul bolii McArdle (vezi 8.9.2.4.3.).

8.9.2.9. Glicogenoza prin defecte enzimatice multiple

Satoyoshi și Kowa (1967) raportează cazurile a doi frați gemeni în vîrstă de 35 de ani, cu o simptomatologie foarte asemănătoare bolii McArdle, atît clinic cît și biochimic. Autorii au pus în evidență un bloc metabolic total la nivelul fosfohexozoizomerazei, asociat unei diminuări nete a activității fosfofructochinazice.

Se cunosc cîteva cazuri de asociere a unei miopatii severe prin absența amilo-1, [6-glucozidazei cu un defect calitativ cu moderată expresie cantitativă a glucozo-6-fosfatazei] hepatice (439, 454, 603).

S-a semnalat o glicogenoză musculară asociată cu leziuni de tip sclerodermic, fără afectarea enzimelor glicolitice. Defectul enzimatic nu a fost identificat (295).

Trebuie semnalat faptul că în majoritatea cazurilor defectele enzimatice multiple desfid o sistematizare, exceptînd asocierea aproape

Scanned with OKEN Scanner

constantă a deficitelor amilo-1, 6-glucozidazei și glucantransferazei (260 a).

Comentînd condiționarea genetică a leziunilor polienzimatice, Hers (1964) recomandă prudența în definirea lor ca entități dismetabolice distincte, invocînd atît caracterul inductiv al multor enzime glicolitice, cît și posibilitatea inactivării unora în decursul procedurilor de prelucrare a biopsiei.

Teoretic, absența mai multor enzime din aceeași linie metabolică presupune o anomalie a genei operatoare. Se admite că aparatul enzimatic al glicolizei este grupat pe un operon unic.

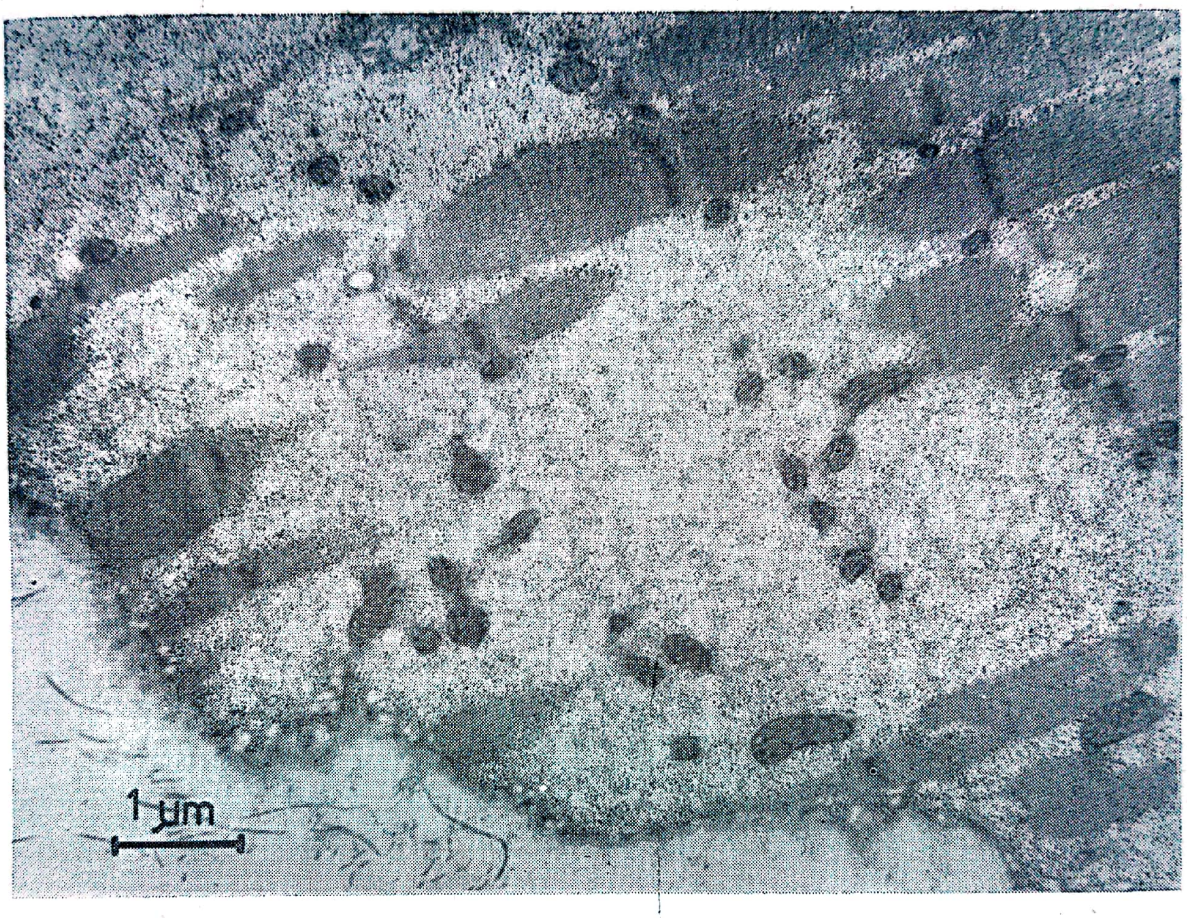


Fig. 8.25. — Glicogenoza cu defect enzimatic neidentificat, asociată cu retinita pigmentară X-recesivă; aglomerare de glicogen într-o largă zonă subsarcolemică (MF).

8.9.2.10. Miopatia metabolică ereditară mioglobinurică prin glicoliză anormală (Larson și colab. [1964])

Sub această denumire sînt grupate 14 cazuri provenind din cinci familii, toți bolnavii prezentînd din copilărie dispnee, tahicardie, oboseală, hipotonie și dureri musculare, după eforturi minime. Un simptom caracteristic erau episoadele de exacerbare acută a simptomatologiei chiar în repaus, cînd se adăugau areflexia și paralizia unor grupe musculare, care apăreau dure și dureroase. Unul dintre pacienți a decedat în

cursul unei asemenea crize, dar în alte cazuri recuperarea a fost aproape integrală.

Mioglobinuria însoţea constant episoadele de agravare.

Examenul morfologic al muşchiului arăta imediat postcritic leziuni de necroză acută, iar ulterior manifestări regenerative. Miopatia reziduală era totuşi constantă, fără a

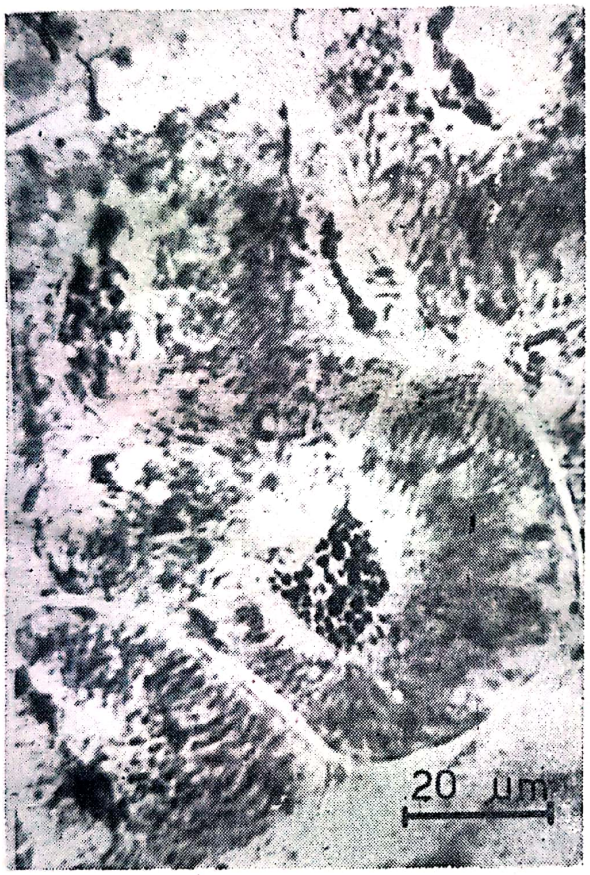


Fig. 8.26. — Miopatie cu tezaurizare de glicozamino (sialo) glicani. Activitatea fosforilazică aglomerată în zona centrală a fibrei sub forma unor grunji masivi (metoda Eränkö-Palkama).

manifesta însă tendinţe evolutive în ciuda repetatelor episoade de decompensare motorie.

EMG releva în timpul crizei o creştere a incidenţei polifazismului, decelîndu-se totodată şi arii largi de silenţiu electric.

Investigaţiile biochimice au pus în evidenţă, în condiţii de efort minim, o corelaţie semnificativă între creşterea exagerată a lactacidemiei (10 mM/l) şi reducerea diferenţei arterio-venoase pentru oxigen. Saturarea în oxigen a sîngelui din artera pulmonară diminua nesemnificativ.

Fosforilarea oxidativă, ca şi activităţile a şapte dintre enzimele glicolitice erau normale.

Defectul metabolic ar consta într-o glicoliză hiperactivă (abolirea efectului Pasteur?). Suspendarea controlului metabolic ar fi expresia dereglării unei gene supresoare dominante.

Slotwiner şi colab. (1969) descriu o simptomatologie necaracteristică într-o familie în care transmisia părea recesivă. Autorii suspectează o dereglare a sistemului ATP-azelor celulare.

8.9.2.11. Miopatia cu acumulare de glucozamino (sialo) glicani

Această afecţiune identificată recent (317, 487) nu este de fapt o glicogenoză, deoarece compusul acumulat, parţial identificat, pare a fi un mucopolizaharid neutru din grupul mucosubstanţelor G. Caracteristicile sale histochimice sînt reproduse în tabelul XXIII (487).

În zonele în care se depozitează, fie sub formă „stafilococică", fie suprapus peste striaţiile transversale, activităţile enzimatice oxidative şi ATP-azice dispar. Materialul PAS pozitiv nu prezintă metacromazie şi nu este extractibil cu detergenţi.

Glicozaminosialoglicanii acumulaţi sînt precipitabili cu cetilpiridiniu, cantitatea lor fiind de 6—8 ori mai mare decît în muşchiul normal. Con-

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 8.27 A. — Material PAS pozitiv disociind structura miofibrilară.

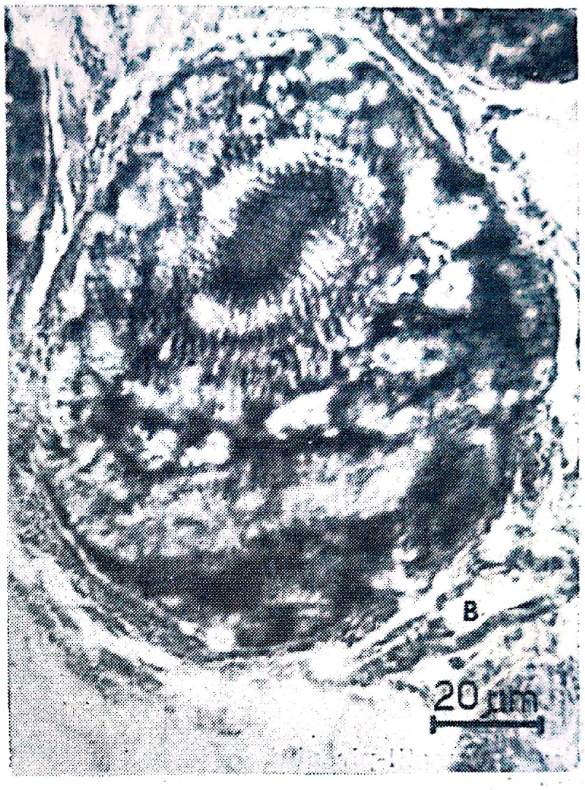


Fig. 8.27 B. — Același aspect în colorație hematoxilinică Mallory.

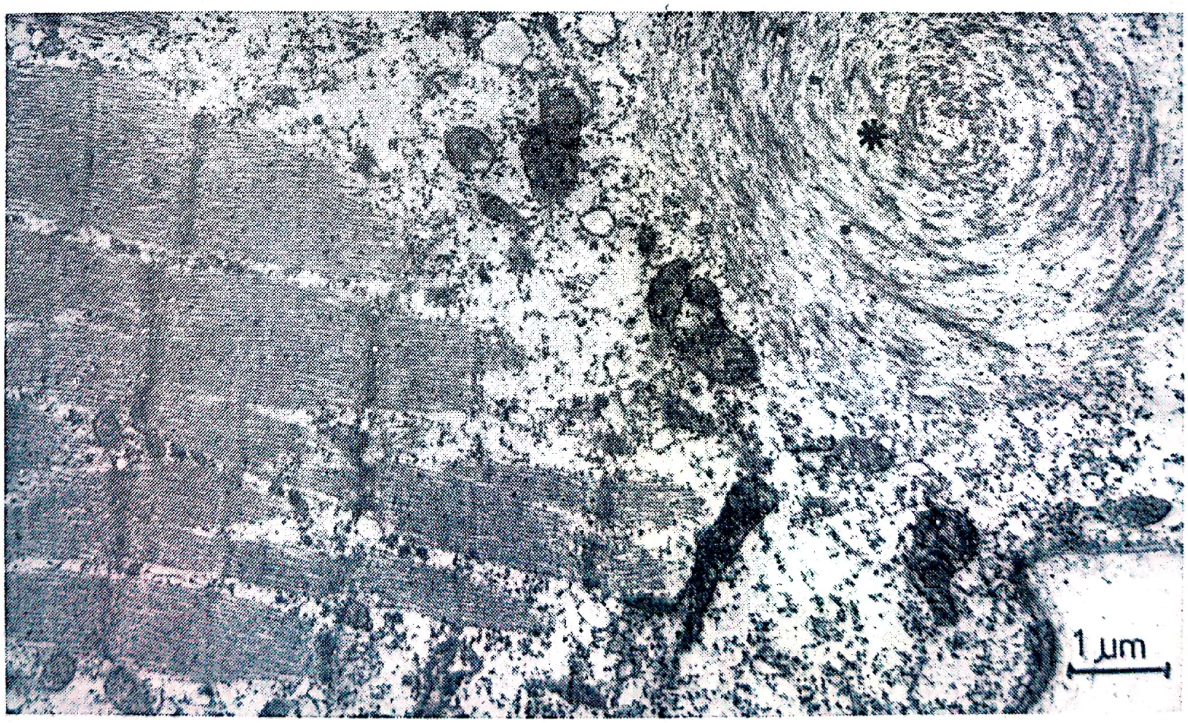


Fig. 8.27 C. — Același aspect în viziune ultrastructurală. Miofibrile grupate.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXIII

Caracteristicile histochimice ale materialului depozitat

Metoda	Congelare	Parafină	Interpretare
PAS	+	+	
PAS după tratare cu:			
— Amilază a	+	+	glicogen (—)
— Hialuronidază	+	+	mucopolizaharide acide (—)
— Neuraminidază	+	+	acid sialic (+)
— Ribonuclează	+	+	acid ribonucleic (—)
— 5′-Acid adenilic deaminaza	+		AMP (—)
— Tripsină	+	+	grupări proteinice reactive (—)
— Acetilare		—	grupări amino-alcoolice (—)
— Acetilare şi saponificare		+	treonină, serină, oxilizină (—)
— Extracţie cu:		+	
cloroform			lipide (—)
etanol			
triton×100			
lubrol			
Sudan black B	—		
Oil red O	—		
Feulgen		—	acizi nucleici (—)
Verde de metil-pironină		—	
Carmin Best		—	glicogen (—)
Bial		—	conţinutul în acid sialic sub sensibilitatea metodei
Dische		—	
Acid tiobarbituric		—	
Ninhidrină		—	proteine (—)
DDD		—	—SH, S—S (—)
Pseudo-Schiff		±	extras parţial din:
Alcian blue	—	—	mucopolizaharide acide (—)
Metacromazie		—	mucoproteină acidă complexă (—)
după sulfatare		+	
Extincţie cu:			
albastru de metilen *p*H 2—5		—	
albastru de metilen *p*H 6—8		±	
Fosfataza acidă	—		activare lizozomală (—)
Amilofosforilază	+		mici cantităţi de glicogen pot fi prezente în zonă
UDPG-glicogen sintetază	±		
ATP-aza miofibrilară	—		proteine contractile (—)
Enzime oxidative	—		
5′-Nucleotidază	—		
Lumină polarizată	—		
Autofluorescenţă	—		

ţinutul în hexozamină este uşor crescut, iar cel în acid sialic surprinzător de mic pentru un mucopolizaharid neutru.

^{14}C-1-D-glucozamina este încorporată de patru ori mai activ în fracţiunea microzomală a acestui muşchi. N-acetilneuraminic aldolaza este hiperactivă, iar neuraminidaza normală.

Defectul enzimatic nu a fost identificat; se presupune că vizează sistemul represor al sintezei poliglicanilor, şi nu mecanismul lor catabolic.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. ABERFELD D. C., HINTERBUCHNER L. P., SCHNEIDER M. — *Brain*, 1965, 88, 313—322.
2. ABERFELD D. C., NAMBA T., VYE M. V., GROB D. — *Arh. Neurol. (Chic.)*, 1970, 22, 455—462.
3. ADACHI M., TORRI J., SCHNECK L., BREIT P. D., VOLK P. W. — *J. Path.*, 1972, 66, 9 a.
4. ADAMS M. J., THOMPSON J. W. — *Sth. Med. J.*, 1965, 58, 1 586—1 593.
5. ADRIAN R. H. — *Circulation*, 1962, 26, 1 214—1 223.
6. ADRIAN R. H. — În: The cellular functions of membrane transport, Ed. Prentice Hall. Inc., New York, 1964, p. 55—70.
7. ADRIAN R. H., PEACHEY L. D. — *J. Physiol. (London)*, 1973, 235, 103—131.
8. ADRIAN R. H., BRYANT S. H. — *J. Physiol. (London)*, 1974, 240, 505—515.
9. AFIFI A. K., SMITH J. W., ZELLWEGER H. — *Neurology (Minneap.)*, 1965, 15, 371—381.
10. AFIFI A. K., IBRAHIM M. Z. M., BERGMAN R. A., ABU HAYDAR N., MIRE J., BAHUTH N., KAYLANI F. — *J. Neurol. Sci.*, 1972, 15, 271—290.
11. AFIFI A. K., DER KALCUSTIAN V. M., BAHUTH N. B., MIRE-SALMAN J. — *J. Neurol. Sci.*, 1974, 21, 335—340.
12. AFIFI A. K., HAJJAR S. S., MIRE-SALMAN J., BERGMAN R. A. — *J. Neurol. Sci.*, 1974, 22, 445—470.
13. AICARDI J., CONTI D., GOUTIERES F. — *J. Neurol. Sci.*, 1974, 22, 149—164.
14. ALBANESE B., LIGGIO F. — *Acta Neurol. (Napoli)*, 1969, 4, 537—547.
15. ALEDOTT L. M., PUSZKIN E., HANSON J., KATZ A. M. — *Microvasc. Res.*, 1973, 6, 246—258.
16. ALEU F., AFIFI A. K. — *Amer. J. Pathol.*, 1964, 45, 221—231.
17. ANBÖCK I., FLADERER H. — *Wien. Z. Nervenheilk.*, 1970, 28, 104—128.
18. ANDERSEN D. H. — *Lab. Invest.*, 1956, 5, 11—19.
19. ANDRÉ J., MARINOZZI V. — *J. Microscop.*, 1965, 4, 615—631.
20. ANGELINI C., ENGEL G. A. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1973, 156, 350—355.

20 a. ANGELINI C., LÜCKE S., CANTACUTTI F. — *Neurology (Minneap.)* 1976, 25, 633—647.

21. ARMSTRONG R. M., KOENIGSBERGER R., MELLINGER J., LOVELACE R. E. — *Neurology (Minneap.)*, 1971, 21, 369—376.
22. ASHMORE C. R., ROBINSON D. W., RATTRAY P., DOERR L. — *Exp. Neurol.*, 1972, 37, 241—255.
23. AU K. S., YEUNG R. T. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1972, 26, 543—546.
24. BADURSKA B., FITZIANSKA A., KAMIENIECKA Z., PROT J., STRUGALSKA H. — *J. Neurol. Sci.*, 1969, 8, 563—571.
25. BAJUSZ E. — *Science*, 1964, 145, 938—940.
26. BAKER P. F., REUTER H. — Calcium movement in excitable cells, Pergamon Press, Ltd. Oxford, 1975.
27. BALE P., HAMMETT J. F., NEALE F. C. — *J. Path. Bact.*, 1967, 94, 293—300.
28. BALINT B., SZENDRÖI M. — *Morph. és Ig. Orv. Szemle*, 1971, 1, 11—18.

28 a. BALZER H. — *Arch. Pharmak. exp. Path.*, 1972, 18, 256—280.

29. BANK J. W., DiMAURO S., BONILLA E., CAPUZZI D. M., ROWLAND L. P. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 292, 443—449.
30. BANKER B. Q., GIRVIN J. P. — *Excerpta Med. (Amsterdam)*, 1972, 16, 267—296.
31. BARCHI R. L. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1975, 32, 175—180.
32. BARTH P. G., VAN WIJNGAARDEN G. K., BETHLEM J. — *Neurology (Minneap.)*, 1975, 25, 531—536.
33. BECKENY G., HASZNOS T., SOLTI F. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1961, 182, 92—118.
34. BECKER P. E. — Humangenetik, Band III/1, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1964.
35. BECKER P. E. — Paramiatonia congenita (Eulenburg), Fortsch. allg. klin. Humangenetik. Band. III, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1970, p. 1—134.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. ABERFELD D. C., HINTERBUCHNER L. P., SCHNEIDER M. — *Brain*, 1965, 88, 313—322.
2. ABERFELD D. C., NAMBA T., VYE M. V., GROB D. — *Arh. Neurol. (Chic.)*, 1970, 22, 455—462.
3. ADACHI M., TORRI J., SCHNECK L., BREIT P. D., VOLK P. W. — *J. Path.*, 1972, 66, 9 a.
4. ADAMS M. J., THOMPSON J. W. — *Sth. Med. J.*, 1965, 58, 1 586—1 593.
5. ADRIAN R. H. — *Circulation*, 1962, 26, 1 214—1 223.
6. ADRIAN R. H. — În: The cellular functions of membrane transport, Ed. Prentice Hall. Inc., New York, 1964, p. 55—70.
7. ADRIAN R. H., PEACHEY L. D. — *J. Physiol. (London)*, 1973, 235, 103—131.
8. ADRIAN R. H., BRYANT S. H. — *J. Physiol. (London)*, 1974, 240, 505—515.
9. AFIFI A. K., SMITH J. W., ZELLWEGER H. — *Neurology (Minneap.)*, 1965, 15, 371—381.
10. AFIFI A. K., IBRAHIM M. Z. M., BERGMAN R. A., ABU HAYDAR N., MIRE J., BAHUTH N., KAYLANI F. — *J. Neurol. Sci.*, 1972, 15, 271—290.
11. AFIFI A. K., DER KALCUSTIAN V. M., BAHUTH N. B., MIRE-SALMAN J. — *J. Neurol. Sci.*, 1974, 21, 335—340.
12. AFIFI A. K., HAJJAR S. S., MIRE-SALMAN J., BERGMAN R. A. — *J. Neurol. Sci.*, 1974, 22, 445—470.
13. AICARDI J., CONTI D., GOUTIERES F. — *J. Neurol. Sci.*, 1974, 22, 149—164.
14. ALBANESE B., LIGGIO F. — *Acta Neurol. (Napoli)*, 1969, 4, 537—547.
15. ALEDOTT L. M., PUSZKIN E., HANSON J., KATZ A. M. — *Microvasc. Res.*, 1973, 6, 246—258.
16. ALEU F., AFIFI A. K. — *Amer. J. Pathol.*, 1964, 45, 221—231.
17. ANBÖCK I., FLADERER H. — *Wien. Z. Nervenheilk.*, 1970, 28, 104—128.
18. ANDERSEN D. H. — *Lab. Invest.*, 1956, 5, 11—19.
19. ANDRÉ J., MARINOZZI V. — *J. Microscop.*, 1965, 4, 615—631.
20. ANGELINI C., ENGEL G. A. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1973, 156, 350—355.

20 a. ANGELINI C., LÜCKE S., CANTACUTTI F. — *Neurology (Minneap.)* 1976, 25, 633—647.

21. ARMSTRONG R. M., KOENIGSBERGER R., MELLINGER J., LOVELACE R. E. — *Neurology (Minneap.)*, 1971, 21, 369—376.
22. ASHMORE C. R., ROBINSON D. W., RATTRAY P., DOERR L. — *Exp. Neurol.*, 1972, 37, 241—255.
23. AU K. S., YEUNG R. T. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1972, 26, 543—546.
24. BADURSKA B., FITZIANSKA A., KAMIENIECKA Z., PROT J., STRUGALSKA H. — *J. Neurol. Sci.*, 1969, 8, 563—571.
25. BAJUSZ E. — *Science*, 1964, 145, 938—940.
26. BAKER P. F., REUTER H. — Calcium movement in excitable cells, Pergamon Press, Ltd. Oxford, 1975.
27. BALE P., HAMMETT J. F., NEALE F. C. — *J. Path. Bact.*, 1967, 94, 293—300.
28. BALINT B., SZENDRÖI M. — *Morph. és Ig. Orv. Szemle*, 1971, 1, 11—18.

28 a. BALZER H. — *Arch. Pharmak. exp. Path.*, 1972, 18, 256—280.

29. BANK J. W., DiMAURO S., BONILLA E., CAPUZZI D. M., ROWLAND L. P. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 292, 443—449.
30. BANKER B. Q., GIRVIN J. P. — *Excerpta Med. (Amsterdam)*, 1972, 16, 267—296.
31. BARCHI R. L. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1975, 32, 175—180.
32. BARTH P. G., VAN WIJNGAARDEN G. K., BETHLEM J. — *Neurology (Minneap.)*, 1975, 25, 531—536.
33. BECKENY G., HASZNOS T., SOLTI F. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1961, 182, 92—118.
34. BECKER P. E. — Humangenetik, Band III/1, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1964.
35. BECKER P. E. — Paramiatonia congenita (Eulenburg), Fortsch. allg. klin. Humangenetik. Band. III, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1970, p. 1—134.

Scanned with OKEN Scanner

658. YAROM R., CHACO J. — *Steigbuegeld*, 1974, 362, 207—221.
659. ZADUNAISKY J. A. — *J. cell. Biol.*, 1966, 31, 11—16.
659 a. ZAGER R. F., McKARTY L. P., STAUDAERT F. G. — *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1969, 166, p. 205—209.
660. ZELENA J. — *Acad. Sci. (Prague)*, 1962, 2, 103—126.
661. ZELLWEGER H., IONĂȘESCU V. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1973, 125, 601—604.
662. ZIEGLER D. M., GREEN D. M., DOEG K. A. — *J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 1 916.
663. ZIERLER K. L., ANDRES R. — *J. clin. Invest.*, 1957, 36, 730—741.
664. * * * — The mechanism of muscle contraction — symposium on quantitative biology, vol. 37, Cold Spring Laboratory, 1973.

Scanned with OKEN Scanner

9

POLIMIOZITELE

Polimiozitele constituie un grup eterogen de afecţiuni, caracterizate clinic printr-o simptomatologie pseudomiopatică dureroasă, iar electromiografic prin trasee extrem de polimorfe, subtinse de alterări morfologice de tip inflamator, afectînd atît interstiţiul cît şi parenchimul muscular.

Clasificare

Eterogenitatea nosologică a grupului forţează la o formulă taxonomică bazată exclusiv pe o primă aproximaţie, care are cel puţin avantajul de a sugera o posibilă patogeneză.

Tipul A. Polimiozite primitive (grupul I Walton-Adams, α WFN) posibil boli autoimune organo-specifice:

— poli-(dermato)-miozita acută cu sau fără mioglobinurie;

— poli-(dermato)-miozita subacută;

— poli-(dermato)-miozita cronică (inclusiv miozita cronică fibroasă).

Tipul B. Polimiozite sau dermatomiozite de escortă (grupurile II, III şi IV Walton-Adams, β-γ WFN) — cînd se poate include fondul organo-specific autoimun. Sînt secundare următoarelor afecţiuni:

— lupusul eritematos diseminat;

— sclerodermia şi scleroza sistemică;

— periarterita nodoasă (inclusiv infarctul muscular);

— poliartrita reumatoidă, inclusiv polimialgia;

— boala Sjögren;

— boala Werner;

— miozita oculară (pseudotumoarea orbitei);

— poli-(dermato)-miozita metasau/şi paraneoplazică (α-WFN).

Tipul C. Miozita osificantă — afecţiune cu determinism genetic.

Comitetul de studii pentru afecţiunile neuromusculare al Federaţiei Mondiale de Neurologie a propus o clasificare care delimitează trei categorii de polimiozite:

Tipul α: polimiozita primitivă necomplicată.

Tipul β: polimiozita din colagenoze.

Scanned with OKEN Scanner

Tipul γ: polimiozita meta- şi paraneoplazică.

Tipul α ar putea reprezenta o boală organo-specifică, indusă de eliberarea unui component tisular într-un organism gazdă netolerant. Acest tip este considerat ca rezultat al intoleranţei organice generale faţă de clonele autoreactive, generatoare ale unui mecanism imunitar reverberant.

Studii „in vitro" (25) au arătat că limfocitele tipului α ca şi cele provenind din cazurile de sclerodermie sistemică progresivă sînt citotoxice atît pentru celulele epiteliale şi fibroblaşti, cît şi pentru celulele musculare. Variabilitatea reactivă a ţesutului muscular şi al suportului său conjunctiv, ca şi diversitatea factorilor care pot declanşa această reactivitate de o manieră patologică, creează dificultăţi taxonomice, faţă de care noţiunea mai elastică de „cadru polimiozitic" (The polymyositis complex) reprezintă o alternativă de preferat.

9.1. Polimiozitele primitive (tip A, α)

Se disting trei momente evolutive, nu neapărat corelate: acut, subacut şi cronic.

9.1.1. Simptomatologie clinică

9.1.1.1. Polimiozita acută

Debutul bolii este brusc, marcat de semne generale, musculare şi cutanate. Bolnavii acuză pierderea poftei de mîncare, senzaţie de epuizare, dureri în membre, cefalee cu vărsături şi febră.

Durerile sînt mai mult sau mai puţin vii, la nivelul braţelor şi gambelor, însoţite de fatigabilitate şi crampe musculare. Fatigabilitatea musculară poate debuta la nivelul unui membru sau la nivelul unui segment de membru, se generalizează rapid, mai mult sau mai puţin simetric, interesînd musculatura gîtului, în particular musculatura faringiană, antrenînd o paralizie a vălului palatin cu tulburări de deglutiţie.

De obicei segmentele proximale sînt mai grav afectate decît cele distale (88).

În alte cazuri, membrele pot fi imobilizate în întregime, capul nu poate fi ridicat de pe planul patului, iar mişcările trunchiului sînt minime. Musculatura este sensibilă la presiune şi mai fermă la palpare decît în mod normal.

În absenţa contracturii musculare, mişcările pasive pot să nu fie însoţite de durere.

Reflexele osteotendinoase se comportă foarte variabil, în timp ce reflexele cutanate sînt în general conservate.

Simptomatologia cutanată poate fi reprezentată printr-un edem al pielii şi ţesutului celular subcutanat sau o poikilodermie atrofiantă. Cele două simptome pot coexista, atrofia putînd succede edemul. La faţă, edemul este localizat predominant palpebral şi la nivelul obrajilor.

Edemul poate interesa numai ţesutul celular subcutanat, dar se poate extinde şi la ţesutul muscular, figurînd aspectul poliomiozitei edema-

Scanned with OKEN Scanner

toase. Edemul este adesea evident la rădăcina membrelor; cel mai precoce însă este vizibil la faţă, cu aspect macular sau confluent. Fatigabilitatea musculară este maximă.

În polimiozita acută hipertermia este frecventă.

În afara simptomatologiei prezentate, în cursul polimiozitei acute pot fi afectate şi alte ţesuturi şi organe. Tahicardia este frecventă. Leziunile miocardului se pot manifesta electrocardiografic prin subdenivelarea undei T. Au fost descrise tulburări de conducere atrio-ventriculare (bloc), atribuite cardiopatiei concomitente (76, 111).

S-a observat o creştere în volum a ganglionilor limfatici şi a splinei. Ulceraţiile gastrointestinale şi hemoragiile digestive sînt destul de frecvente, asociindu-se cu dureri abdominale şi meteorism (47, 54, 88).

Fig. 9.1. — Dermatomiozită subacută. Leziuni cutanate la nivelul feţei (edem, leziuni atrofice).

9.1.1.2. Polimiozita subacută

Rămîne mai mult o realitate histopatologică. Momentul trecerii de la forma acută la cea cronică este dificil de surprins. Adesea afecţiunea este diagnosticată abia în stadiul cronic.

9.1.1.3. Polimiozita cronică

Manifestări musculare. Deficitul muscular este prezent în toate cazurile de polimiozită, iar în absenţa sa incertitudinile diagnostice cresc.

Fatigabilitatea musculară se instalează lent, iniţial afectînd membrele inferioare, sugerînd distrofia musculară.

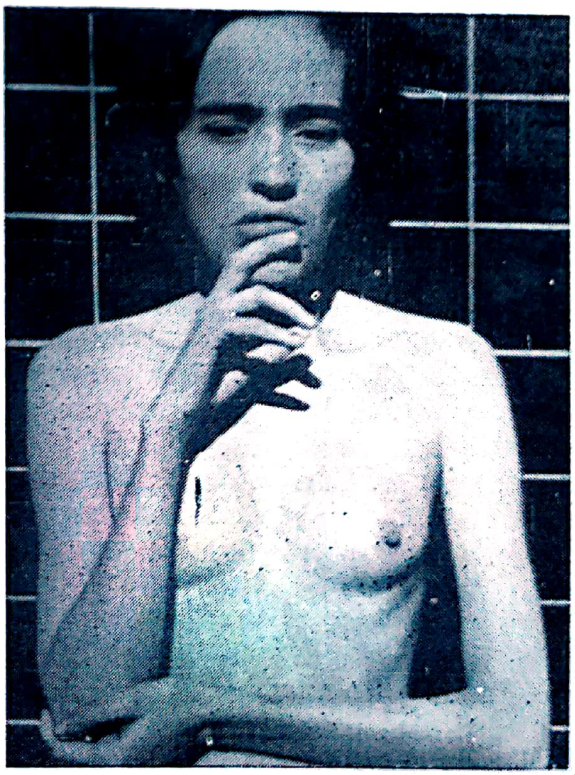


Fig. 9.2. — Polimiozită cronică. Fatigabilitate marcată a musculaturii cervicale şi scapulare. Bolnava îşi susţine capul cu mîna. ⟶

Deoarece dificultatea la ridicarea de la sol sau la ieşirea din baie sînt adesea menţionate, pot fi considerate retrospectiv ca semne iniţiale ale deficitului muscular. Succesiv devine imposibilă urcarea pe o scară înaltă a autobuzului; curînd dificultatea este evidentă cînd se încearcă ridicarea de pe un şezlong şi apoi chiar de pe un scaun înalt. Treptele scărilor pot fi urcate doar cu sprijin pe balustradă, iar mersul devine greoi şi lent.

Există o tendinţă la cădere, cu dificultăţi de ridicare fără ajutor.

După o perioadă variabilă de la debutul pelvian, apar manifestări clinice similare la nivelul centurii scapulare. Pieptănatul sau menţinerea braţelor ridicate, pentru mai mult de cîteva clipe, devin imposibile. Mai tîrziu, ridicarea la verticală a braţelor sau chiar pînă la orizontală se face prin aruncare.

Deficitul de forţă al musculaturii anterioare a gîtului rezultă din imposibilitatea ridicării capului de pe pernă, însă rareori pacientul este conştient de aceasta, fiind necesar să i se atragă atenţia.

Afectarea musculaturii faringiene posterioare conturează aspectul de paralizie bulbară, cu disfagie şi disfonie. Mai tîrziu, în mod obişnuit apare vocea nazonată.

Fatigabilitatea reală, asemenea celei prezente în miastenia gravis, nu este recunoscută ca o trăsătură a polimiozitei, deşi Johns şi colab. (1971) au descris pacienţi cu manifestări clinice, electrice şi farmacologice de miastenie, în simbioză cu simptome clinice şi modificări histopatologice de tip polimiozitic.

În cazurile severe sau avansate, deficitul de forţă poate fi extrem, pacientul fiind imobilizat. În aceste situaţii, interesarea musculaturii respiratorii poate fi fatală. Astfel de cazuri rămîn extrem de rare, cu excepţia celor de mioliză acută la debut sau în context neoplazic, care face ca afecţiunea musculară să fie refractară la terapia cu corticosteroizi (96).

În multe cazuri, mialgiile se asociază fatigabilităţii şi indurăţiei musculare din stadiile timpurii, fiind acompaniate de erupţiile eritematoase (rash) ale dermatomiozitei. Durerea este cel mai adesea prezentă la nivelul umerilor şi antebraţelor. Contracturile şi retracţiile sînt un atribut al stadiului avansat sau al cazurilor neglijate.

Amiotrofiile sînt de asemenea un eveniment tardiv şi în mod obişnuit uşoare sau moderate.

Rothstein şi colab. (1971) descriu afectarea limitată a musculaturii ce simulează o distrofie facio-scapulo-umerală. În ciuda aspectului selectiv al deficitului de forţă, sugestiv pentru distrofia facio-scapulo-umerală, autorii argumentează prin investigaţiile paraclinice, că nu este decît o fenocopie polimiozitică.

Munsat şi colab. (1972), studiind patru bolnavi cu sindrom clinic de distrofie musculară facio-scapulo-umerală, observă la examenul histopatologic alteraţii ale ţesutului muscular ce pledează pentru polimiozită. Ei sugerează că anumiţi bolnavi cu distrofie facio-scapulo-umerală traversează iniţial o fază inflamatorie, cînd beneficiază de tratamentul cortizonic, a doua fază, distrofică, fiind stadiul tardiv al acestei „miopatii inflamatorii cu distribuţie facio-scapulo-umerală".

Calcificările musculare sînt rezultatul unui puseu al miozitei acute şi se întîlnesc mai adesea la co-

Scanned with OKEN Scanner

pii; modificarea atinge paroxismul în miozita osifiantă (34, 71, 99).

Manifestări cutanate. Erupţia tipică dermatomiozitei se produce aproximativ la 40% din pacienţi (96). În plus, un sfert din pacienţi prezintă o gamă largă de modificări dermatologice, care pot varia de la eritemul pasager sau erupţia crustoasă asemănătoare eczemei, pînă la scleroză sau atrofie dermală extinsă (poikilodermie). *Rash*-ul tipic al dermatomiozitei constă dintr-o erupţie eritematoasă pe faţă, cu o distribuţie în formă de fluture în regiunile periorbitare, ocazional pe frunte şi de asemenea pe gît, umeri, torace şi braţe, preferenţial proximal.

Eritemul poate fi pătat sau omogen, roşu intens sau uşor cianotic. La nivelul pleoapelor superioare se poate observa uneori o tentă liliachiu, închisă denumită „rash heliotrop", patognomonic pentru dermatomiozită (50, 96).

Concomitent cu eritemul facial, s-a descris un *rash* crustos pe suprafaţa extensorilor antebraţelor, cu plaje eritematoase de-a lungul lor, pe coate, alte articulaţii sau chiar generalizat.

Pe lîngă scleroza dermică moderată, apar şi alte semne dermice mai puţin comune; hiperpigmentarea difuză sau focalizată, vitiligo, telangiectazia feţei, rarefierea părului de pe scalp, modificări sclerodermice la nivelul mîinilor şi braţelor.

Toate simptomele enumerate, în absenţa fatigabilităţii musculare, fac dificil diagnosticul polimiozitei. Totuşi, Pearson (1974) consideră că există posibilitatea ca în foarte rare cazuri componenta dermală să se disocieze de cea musculară.

Fenomenul Raynaud, ca şi în alte boli ale colagenului cu care polimiozita are tangenţe, apare cu o frecvenţă considerabilă. La o serie largă de pacienţi, incidenţa acestui fenomen era de 30% (96). În mod obişnuit, acest fenomen nu este sever. Dacă polimiozita este acompaniată de acroscleroză, aceasta este blîndă şi nu duce la necroză sau alte modificări. Pe lîngă răcirea locală a pielii, se adaugă cianoza unuia sau a cîtorva degete. Stress-ul emoţional poate provoca apariţia fenomenului Raynaud.

Manifestări articulare. Artrita uşoară ori tranzitorie, sau simptomele de tip reumatic apar la jumătate din cazuri (95). Chiar debutul bolii poate fi anunţat de artralgii acute sau artrita articulaţiilor mîinilor, degetelor sau genunchilor. În această fază, boala nu se distinge de artrita reumatoidă.

În cîteva cazuri, simptomele articulare au fost prezente cu unul sau mai mulţi ani înaintea deficitului muscular (97); mai rar au apărut după ce procesul miozitic era evident. Toate simptomele articulare răspund prompt la terapia cu corticosteroizi, fără deformaţii articulare remanente, cu excepţia cîtorva pacienţi care au avut o artrită reumatoidă aproape tipică, probabil coexistentă, precedînd sindromul muscular clinic şi histologic al polimiozitei (96, 116).

Alte simptome. Reflexele osteotendinoase sînt normale sau diminuate în raport cu deficitul muscular asociat, dar oricum mai rar modificate decît în distrofiile musculare. Probele clinice şi paraclinice ale afectării nervilor periferici sînt normale, termenul de „neuromiozită" fiind rar justificabil (54).

Manifestările viscerale ale polimiozitei sînt de asemenea rare, dar

Scanned with OKEN Scanner

practic au fost descrise în toate organele. S-a menţionat chiar şi o pneumonie tranzitorie ca şi o alveolită fibroasă (96).

Într-un mare număr de cazuri miocardul este implicat, dar o miocardită interstiţială inflamatorie a fost rar observată.

Burke, Meldine şi Katz (1969) au remarcat că din cele 30 de cazuri de miocardită cu celule gigante, publicate în acea epocă (8, 68, 72, 81, 114, 126), şase au apărut la purtători de timom cu miozită.

Namba şi colab. (1974) semnalează doar cinci cazuri de asociere miastenia gravis-polimiozită-miocardită cu celule gigante.

În cazuri rare au fost observate simptome clinice şi numai ocazional pericardită. Afectarea muşchiului cardiac se manifestă electrocardiografic prin modificări nespecifice ale undei T (34, 37); fibroza interstiţială constituie replica morfopatologică (127). Alţi autori semnalează tulburări de conducere atrio-ventriculară pînă la bloc total (43, 111).

Afectarea rinichiului este de asemenea o raritate, fiind menţionată ca atare de Walton şi Adams (1958).

Două elemente, şi anume: deficitul musculaturii faringiene şi hipotonicitatea esofagului, concură la disfagia pacienţilor cu polimiozită. Disfuncţia faringiană este demonstrată radioscopic, ca o acumulare a bariului în valecule şi sinusurile piriforme (47, 90, 96).

În aproape 30% din cazuri s-a descoperit o hipomotilitate sau atonie a esofagului (36). La unii dintre bolnavii cu polimiozită şi modificări foarte uşoare sclerodermice, s-au prezentat de asemenea probe evidente de afectare a intestinului subţire, manifestată prin hipomotilitate severă, distensie abdominală şi constipaţie (88, 96).

Radiografic a fost descrisă pierderea haustraţiei, iar clinic s-a semnalat prezenţa unui moderat sindrom de malabsorbţie.

9.1.2. Teste de laborator clinic

Experienţa pe serii largi a demonstrat că dintre testele curente cele mai informative sînt VSH şi CPK (24, 37, 96, 100).

VSH este anormală la mai puţin de jumătate din cazuri, crescînd în mod particular în formele acute, şi este acompaniată în general de leucocitoză cu neutrofilie.

Nivelul CPK reflectă fidel gravitatea leziunilor musculare, descreşte paralel cu procesul de regenerare şi anticipează prin creşteri subite, iminenţa unei recăderi. În formele cronice dominate de fibroză interstiţială, cu caracter metaplazic în detrimentul materialului contractil, enzimograma se normalizează datorită epuizării sursei de enzimă.

Pearce şi colab. (1964) găseşte valori crescute ale CPK, mai frecvent la copiii decît la adulţii cu polimiozită, concluzînd că activitatea enzimatică este legată mai mult de vîrstă decît de severitatea bolii.

Proteinograma serică este alterată la mai mult de jumătate din cazuri. Modificările, deşi nu sînt specifice, ajută în general la evaluarea cazului. Există o hiper-α_2 şi γ-globulinemie. Creşterea fracţiunii α este expresia interesării colagenului, iar excesul de γ-globulină, reflectă activarea mecanismelor imunitare.

Celulele lupice sînt rareori prezente, chiar atunci cînd faciesul bolnavului este foarte sugestiv (127).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXIV

Incidenţe simptomatologice în polimiozitele grupa A (α). Valori procentuale reproduse [după (96)], comparativ cu seria Vilcele

Simptome	Seria Pearson-Currie		Seria VÎLCELE 1976	
	Subiectiv % 84 cazuri	Obiectiv %	Subiectiv % 53 cazuri	Obiectiv %
1. durere	73		70,9	
2. disfagie	28—43		9,7	
3. fenomene Raynaud	55		30	
4. forţa musculară				
— proximal		92		39
— distal		30		22
5. amiotrofii				
— proximale		33		33,5
— distale		16		26
6. ptoză		4		—
7. tulburări respiratorii		4		3,3
8. retracţii		5—11		7
9. fenomene articulare		32*		26
10. modificări tegumentare		40*		35,5
11. calcificări intramusculare		4**		3,3
12. reflexele OT modificate				42
13. VSH				
— peste 20 mm/h		45		83
— peste 50 mm/h		19		17
— peste 100 mm/h		0		0
14. CPK				
— peste 50 uI/ml		36		34
— peste 500 uI/ml		29		1
15. EMG				
— caracteristic		45		51
— compatibil		44		27
— normal		11		22
16. biopsie musculară				
— virtual pozitivă		65		67
— sugestivă		18		4
— normală		17		19
17. interesare cardiacă nespecifică decelabilă ECG		37		18
18. anticorpi antimuşchi		0		0

* — numai în grup B.
** — predominant la copil, caracteristic miozitei osificante.

De asemenea, testele pentru factorul reumatoid circulant sînt pozitive în aproape 50% din cazuri (95).

9.1.3. Electromiografia

O triadă de modificări electromiografice (96, 100, 120, 129) este sugestivă pentru polimiozită:

Fibrilaţia — identică celei descoperite în denervare, survine la completa relaxare a muşchiului sau după o uşoară întindere pasivă, expresie a unei minore neuropatii terminale (54).

Potenţialele polifazice complexe — subvoltate, care apar la contracţia voluntară.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea repetitivă sau descărcări în salve, constituite din potenţiale cu frecvenţă rapidă (40—80/sec.), sînt provocate prin stimularea mecanică a muşchiului sau prin mobilizarea electrodului. Ultimele se disting de descărcările explozive ale miotoniei prin frecvenţa lor mai scăzută şi prin dispariţia bruscă. Răspunsul pseudomiotonic poate fi datorat iritabilităţii anormale a fibrelor musculare afectate, consecutivă edemului şi alterărilor ionogramei musculare.

PUM hipovoltate din compoziţia traseului de contracţie sînt rezultatul reducerii populaţiei de fibre pe UM.

O investigaţie atentă va demonstra în mod obişnuit toate aceste trei aspecte anormale.

Traseul EMG al polimiozitelor nu se caracterizează printr-un grafoelement particular, ci din contră este foarte „eclectic", împrumutînd particularităţile bioelectrice ale unor procese patologice foarte diverse, putîndu-se afirma că tocmai o EMG necaracteristică este foarte sugestivă pentru polimiozite.

Viteza de conducere motorie este normală în polimiozită (69), în contrast cu latenţele prelungite detectate în neuropatiile terminale demielinizante.

9.1.4. Morfopatologia musculară

Termenul de polimiozită presupune infiltrate inflamatorii în ţesutul muscular; totuşi aceste infiltrate pot fi absente chiar în cazurile tipice, în care alte modificări sînt foarte prezente (96, 127).

În ordinea frecvenţei lor în muşchi, modificările histopatologice se pot clasifica astfel:

— degenerarea fibrelor musculare;

— activitatea regenerativă;

— infiltratul perivascular inflamator;

— fagocitoza ţesutului necrozat;

— fibroza interstiţială;

— variaţii nesemnificative ale diametrului transversal al fibrelor musculare.

Ultimele două sînt necaracteristice, survenind doar în stadiile avansate ale polimiozitelor cronice.

9.1.4.1. Modificările degenerative

Modificările degenerative variază sensibil de la un caz la altul, modificarea cea mai precoce vizînd sarcoplasma, care devine retractată, puternic eozinofilă şi pierde parţial sau total striaţiile transversale. În secvenţe succesive se ajunge la modificarea Zenker-hialină completă sau, uneori, pînă la degenerarea granulară segmentară sau vacuolizare (1, 127). Leziunile pot rămîne focalizate sau se generalizează.

În astfel de fibre cei mai mulţi nuclei devin picnotici; totuşi unul sau mai mulţi pot să-şi păstreze aparent viabilitatea. Alterările sarcoplasmatice sînt ireversibile şi vindecarea poate fi obţinută prin fagocitoza fragmentelor musculare necrotice, după care regenerarea se poate produce din porţiunile neafectate ale fibrelor şi nucleii restanţi, sau în contul celulelor satelite (102).

9.1.4.2. Modificările regenerative

Modificările regenerative apar obişnuit în muşchiul polimiozitic. S-a remarcat caracterul organizat al regenerării în polimiozite, atît în stu-

Scanned with OKEN Scanner

dii histochimice, cît şi ultrastructurale (78, 79), contrastînd cu regenerarea haotică din distrofia musculară. Ocazional, fibra afectată segmentar, în momentul regenerării proiectează cîteva expansiuni bazofile subţiri din porţiunea normală către segmentul afectat (75). Testul regenerării constă în abundenţa granulelor de ARN necesare sintezei unor noi proteine (1).

Regenerarea poate fi eficientă şi contribuie decisiv la recuperarea funcţională a muşchiului. Multe dintre fibrele noi rămîn însă în permanenţă cu dimensiuni subnormale.

9.1.4.3. Infiltratele perivasculare inflamatorii

Modificările din vasele sanguine mici intramusculare afectează la început capilarele şi apoi arteriolele mici.

Studiul capilaroscopic efectuat (75) demonstrează alteraţii foarte caracteristice, respectiv anse capilare monstruoase, gigante, circumvalate, cu vase în curs de neoformaţie, considerîndu-le patognomonice în dermatoze. Se constată o îngroşare a endoteliului şi subţierea omogenă a membranei bazale a capilarelor (7). Aceste modificări endoteliale şi bazale nu sînt specifice, fiind similare cu modificările notate în vasele intramusculare din cadrul angiopatiei diabetice şi sclerozei progresive sistemice (96).

În mod obişnuit, multiple focare infiltrative sînt vizibile pretutindeni în muşchi; multe dintre acestea sînt adiacente la vasele mici, sau le circumscriu; altele înconjoară grupuri de fibre musculare, dintre care unele sînt degenerate. Celulele constitutive ale acestor infiltrate sînt în general mononucleare mici, probabil limfocite, amestecate cu histiocite şi cîteva celule plasmatice (127). Neutrofilele şi eozinofilele sînt în general absente. În cîteva cazuri, în special în miozitele ce acompaniază sindromul Sjögren şi ocazional în polimiozita cronică, infiltrate masive de celule plasmatice pot fi descoperite întricate cu un număr mai mic de mononucleare (96).

În cazurile de polimiozită cronică, se poate remarca o variaţie notabilă în diametrul fibrelor. În acest stadiu este dificil să se decidă doar după criterii histologice, dacă este vorba de polimiozită cronică sau DMP (96).

Prezenţa unui număr semnificativ de focare inflamatorii orientează diagnosticul, deoarece un focar ocazional poate fi descoperit în orice afecţiune.

9.1.4.4. Histoenzimologie

Cel puţin unul din tipurile de fibră prezintă mari variaţii de diametre, care nu depăşesc însă niciodată limitele superioare ale distribuţiei normale, aşa cum se întîmplă în distrofiile musculare (39).

Atrofia perifasciculară este considerată un element morfologic de primă importanţă, în special în dermatomiozite şi lupusul eritematos (2). Aspecte de tip „şarpe cu clopoţei" (Snake-coile) şi mase sarcoplasmatice au fost sporadic observate (30).

În artrita reumatismală se constată o atrofie preferenţială T_{2B} (39). În stadiile tardive, probabil în urma unui proces de *splitting*, se instituie şi o atrofie T_1; imobilizarea produce de obicei afectarea T_2 (11).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 9.3 A. — Polimiozită acută. Necroză cu fagocitoză. Infiltrat inflamator masiv (Van Gieson).

Fig. 9.3 B. — Polimiozită acută. Infiltrat inflamator masiv (tricromic Masson).

Fig. 9.4 A. — Polimiozită subacută. Atrofie perifasciculară (ATP-aza miofibrilară).

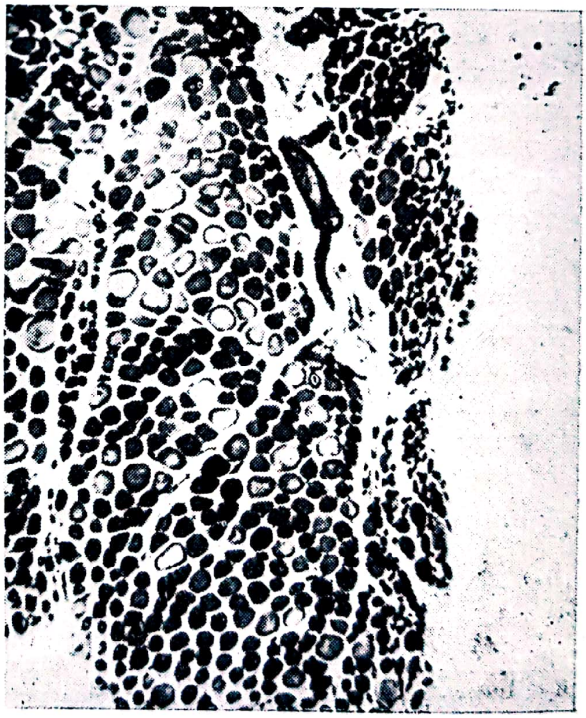


Fig. 9.4 B. — Polimiozită subacută. Atrofie perifasciculară (NADHTR).

Scanned with OKEN Scanner

9.1.4.5. Aspecte ultrastructurale

Aspectul ultrastructural al polimiozitelor a făcut obiectul unor studii sistematice (78, 84, 106, 117), o gamă largă de modificări fiind notate în fibrele musculare.

9.1.4.5.1. Leziunile miofibrilare

Leziunile miofibrilare sînt focale şi nespecifice. Ele constau iniţial dintr-o diminuare a calibrului miofibrilelor (de fapt dispariţia filamentelor mai periferice, realizînd o subţiere şi o rărire a miofibrilelor din centrul fibrelor musculare). Într-un stadiu mai avansat se notează o dezorganizare a sarcomerelor cu lărgirea, etalarea, fragmentarea şi apoi dispariţia benzilor Z. Unii autori consideră banda A puţin afectată (89). Pentru Mölbert şi Marx (1964) din contră, fragmentarea miofibrilelor începe din această bandă.

S-a putut observa de asemenea formarea de mase foarte dense, sugerînd o coagulare a filamentelor, înglobînd şi material al benzii Z (105). Shafiq şi colab. (1967) observă aceste mase mai ales în centrul fibrelor, realizînd un aspect de „ţintă" (target).

Posibilitatea existenţei bastonaşelor ca în miopatia nemalinică a fost semnalată de Cape şi colab. (1970), în aceleaşi biopsii observîndu-se un deficit al activităţii fosforilazice şi fosfoglucomutazice, toate interpretate ca secundare leziunilor miozitice.

Alteraţiile miofibrilare ajung pînă la o dezorganizare structurală a fibrelor, care sînt reduse la o masă omogenă vacuolară conţinînd uneori una sau mai multe resturi de filamente în dezordine.

Mitocondriile nu dispar decît în fibrele foarte degenerate; ele sînt frecvent dilatate luînd forme anormale pînă la dispariţia cristelor. Chou şi colab. (1969) au observat modificări mitocondriale de tip megaconial cu numeroase incluziuni, interpretîndu-le drept un stadiu de regenerare. Interogativul este însă dacă aceste mitocondrii bizare nu reprezintă o replică a structurilor de tip mixovirus, cu care coexistă în aceeaşi biopsie.

În zonele unde miofibrilele dispar, există o creştere aparentă a sarcoplasmei.

S-au descris foarte numeroase vacuole, unele autofage, conţinînd uneori fibre, alteori figuri mielinice sau lipofuscină.

9.1.4.5.2. Leziunile interstiţiale

Leziunile interstiţiale sînt foarte importante, în acest sens existînd o multiplicare celulară mai ales histiocitară, dar şi limfocitară. Se notează o proliferare a ţesutului colagenic şi uneori calcificări. Pentru Cochrane şi Davies (1965) aceste calcificări nu sînt decît granule de apatită precipitată între fibrele de colagen; văzute în difracţie electronică, ipoteza a fost recent confirmată (3, 46).

9.1.4.5.3. Fenomenele de regenerare

Fenomenele de regenerare, descrise optic de Gilbert şi Hazard (1965), au fost detaliate în microscopia electronică de Shafiq şi colab. (1967), iar ulterior de Mastaglia şi Walton (1971). Ele constau din apariţia de celule mononucleate mioblastice, iniţial sub membrana bazală a fibrelor necrotice, semănînd cu cele derivate din celulele satelite.

Celulele satelite apar iniţial la nivelul segmentelor normale, pentru a migra apoi spre zonele necrozate

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 9.5. — Polimiozită subacută. Reacție interstițială (fibroblaști, fibrociți, infiltrat lipidic) (ME).

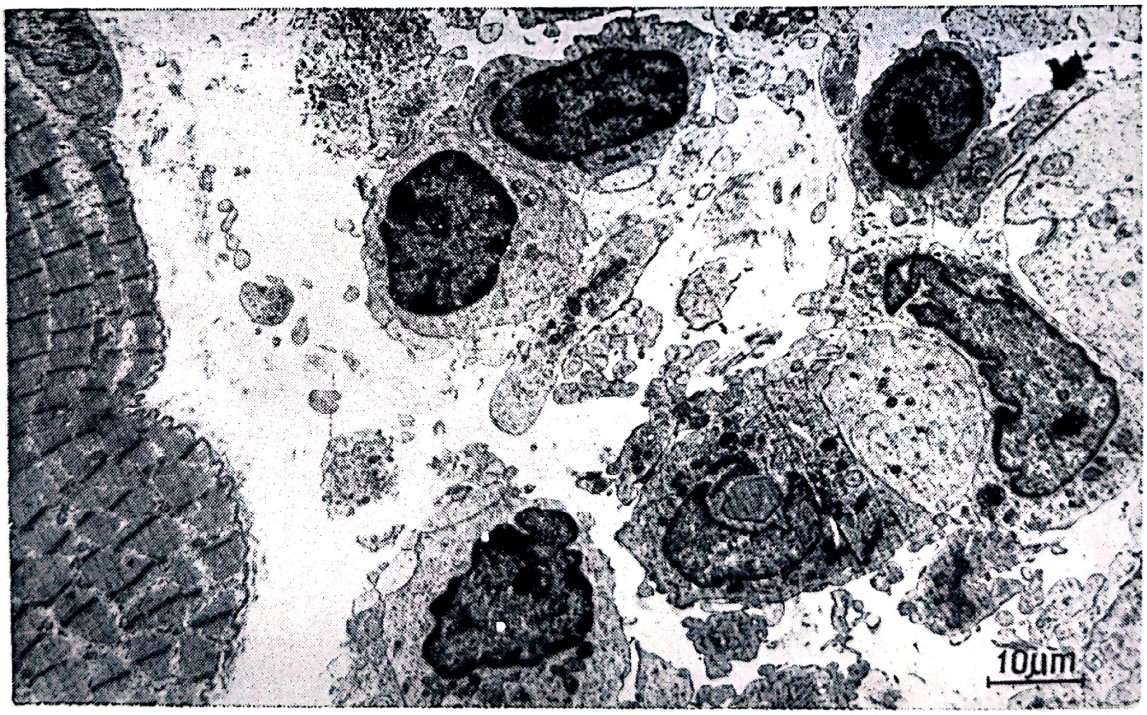


Fig. 9.6. — Polimiozită subacută. Infiltrat interstițial (polimorfonucleare, limfocite) (ME).

Scanned with OKEN Scanner

unde fuzionează, inițiind regenerarea.

9.1.4.5.4. Leziunile vasculare

Existența și rolul lor sînt discutate de mult timp, constituind obiectul de studiu a numeroase cercetări recente (5, 49, 54, 117, 123), care consideră certă existența în polimiozite a alterațiilor vaselor mici, fie sub forma unei tumefieri endoteliale, fie a unei îngroșări a membranei bazale. Fermitatea acestor afirmații este însă criticată de Vick (1970), care nu a observat alterări vasculare în nici unul din cele trei cazuri studiate. Ele sînt în orice caz nespecifice, mai ales modificarea membranei bazale care este comună și în diabet.

Lapresle și Gray (1973), în trei cazuri de polimiozită, nu remarcă îngroșarea membranei bazale, ci doar o discretă tumefacție a endoteliului vascular.

9.1.4.5.5. Incluziunile virale

Chou și colab. (1967, 1968) descriu agregate de filamente tubulare de tip mixoviral în nucleii sarcolemali și citoplasma perinucleară la trei bolnavi suferind de polimiozită. Modificările nucleare se prezentau sub trei forme:

Filamente intranucleare, cu sau fără marginații de cromatină și fără neregularități aparente ale membranei nucleare.

Vacuole multiple, de talie variată, înconjurate de o simplă membrană conținînd sau înconjurînd microtubuli, membrana nucleară fiind intactă.

Mari mase rotunde intranucleare, uneori unice, ca rezultat al unor invaginații citoplasmatice, fără elemente filamentoase.

Toate aceste imagini sînt regăsite de Delbarre (1973) și Sato și colab. (1971), precizîndu-se că filamentele pot fi paralele sau sub formă de ghem, măsurînd 110—180 Å ca diametru exterior și 50—60 Å diametru interior. Ele sînt observate și de Jerusalem și colab. (1972) într-un proces vag calificat de ei proces „neuromuscular cronic".

Chou și colab. (1970) descriu agregate de structură cristalină, alături de o zonă transparentă electronic, localizate în citoplasmă, aspecte evocatoare pentru un *Picornavirus* și probabil pentru grupul de virusuri *Coxackie.* Aceleași imagini sînt regăsite de Mastaglia și Walton (1970) în fibrele în curs de regenerare și de Sato și colab. (1971) într-un experiment la șoarece după denervare prin ablația sciaticului și inocularea de virus *Coxackie* A_9 și A_4.

Incluzii tubulare citoplasmatice au fost observate în pielea pacienților cu dermatomiozită, însă nu și la cei cu polimiozită (70). Pentru Prunieras și colab. (1971), aceste incluziuni tubulare sugerează un mixovirus, iar cele cristaline un *Picornavirus.*

Existența acestor incluziuni virale nu a fost constant confirmată. Publicații recente confirmă existența inconstantă în polimiozite a incluziunilor tubulare (56), dar tot recent Fidzianska (1973) descrie imagini tubulare evocatoare de infecții cu mixovirus și imagini asemănătoare unui ARN viral.

9.1.5. Patogeneza

Cauzalitatea polimiozitei primitive rămîne încă neclară, dar anumite fapte sugerează patogeneza imunitară.

Scanned with OKEN Scanner

Infiltrația limfocitară este adesea prea excesivă pentru a putea fi numai un răspuns la degenerarea fibrelor musculare. Coexistența leziunilor parenchimatoase cu infiltratul celular adiacent și perivascular amintește leziunile ce se produc în reacția de hipersensibilizare de tip întîrziat din diferite organe (piele, rinichi), după injectarea de antigen tisular specific (9, 96).

Dawkins (1965), în condiții experimentale foarte bine controlate, a demonstrat mecanismul autoalergic al polimiozitei cobaiului. Studiile „in vitro" (64) au pus în evidență efectul citopatogen al celulelor limfoide ale animalelor sensibilizate, asupra culturilor de miotubi; ulterior, rezultate similare au fost raportate și la om (65).

Dumonde și colab. (1969) identifică un factor solubil cu greutatea moleculară redusă, eliberat de către limfocitele activate antigenic.

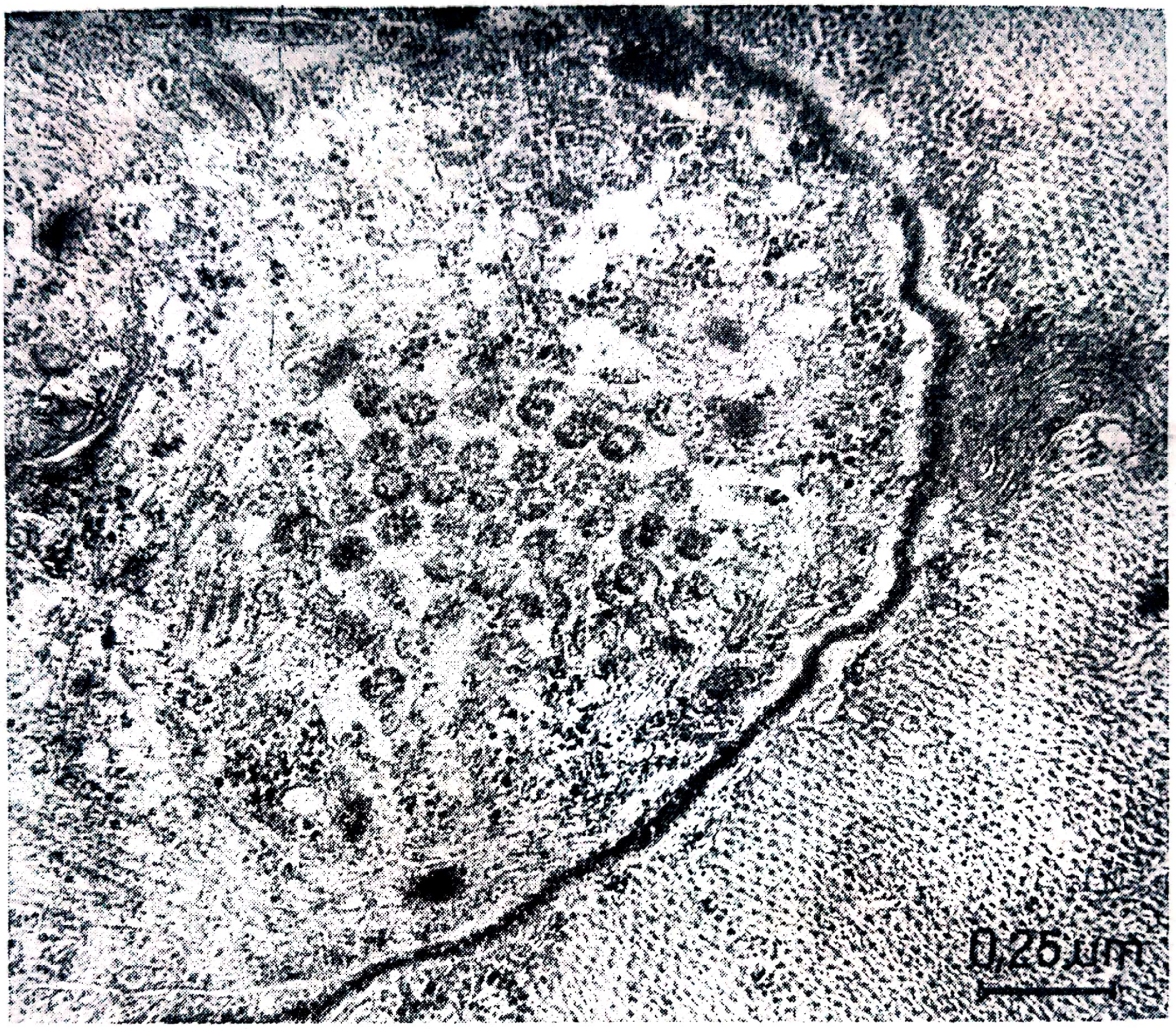


Fig. 9.7. — Polimiozită subacută. Incluziuni virale intra- și perinucleare (Picorna virus?)

Scanned with OKEN Scanner

Secvențele lanțului patogenic al polimiozitei umane ar putea fi: celule limfoide sensibilizate, acumulate perivascular, sînt activate în contact cu antigeni musculari secretînd limfochinele, care cauzează necroza fibrei musculare (65). O asemenea ipoteză patogenică nu este lipsită de lacune, deoarece în primul rînd boala umană este spontană, iar în al doilea rînd, nu se cunosc circumstanțele care conferă mușchiului antigenitatea. Este posibil ca mecanismul declanșator să fie o infecție virotică. Această supoziție este argumentată de prezența incluziunilor virale observate în biopsiile musculare ale unor pacienți cu polimiozită (21, 31, 44, 89).

Cercetările experimentale ale lui Stanley și Walters (1966) au condus la conceptul unitar al factorului viral inductiv atît pentru bolile autoimune, cît și pentru neoplazie.

Semnificația incluziunilor virale este extrem de discutată. Pentru Chou și colab. (1970) ele exteriorizează factorul patogenic primitiv, inclusiv raportul direct între evoluție și tipul de virus. Faptul că Sato și colab. (1971), după inocularea de virus *Coxackie* la șoarece, au reprodus imagini identice, pledează în favoarea acestei ipoteze. Pentru alții asemenea incluziuni sînt simpli martori ai conflictului imunitar. Yunis și colab. (1971) le consideră aspecte reactive, nu imagini ale unui virus latent.

Din toate punctele de vedere, demonstrarea unei eventuale etiologii virale a polimiozitelor sau dermatomiozitelor presupune nu numai date ultrastructurale, ci în particular probe serologice, teste pe culturile de țesuturi, studii asupra transmiterii la animale.

O observație privilegiată (50), — de dermatomiozită la un pacient cu a-γ-globulinemie la care limfocitele nu răspundeau la stimulii antigenici *„in vitro“* —, a creat destulă perplexitate asupra tipului de imunitate modificat și a sensului acestor modificări.

Depozite de IgG, IgM și C_3 au fost observate în pereții vasculari din biopsiile musculare la aproape jumătate din pacienții cu polimiozită și în special în cazurile de dermatomiozită a copilului (130). În orice caz, imunitatea celulară și mult mai puțin cea umorală, participă la geneza polimiozitelor (15).

Manghany și colab. (1975), (citat de 25), în miozita experimentală observă că majoritatea anticorpilor se fixau la nivelul benzii A (miozina). Serul conținînd titruri înalte de anticorpi antimușchi, injectat animalelor sănătoase, nu reproducea boala, în timp ce limfocitele realizau tabloul miozitei (25, 26), ceea ce subliniază rolul răspunsului imunitar mediat celular în patogeneza bolii.

S-a observat (25, 64) că limfocitele provenite de la animalul miozitic aderă inițial de miotubi, pentru a-i distruge ulterior. Este evident că limfocitele țintesc suprafața exterioară a fibrelor musculare.

S-a demonstrat eliberarea *„in vitro“* a unui factor miotoxic de către limfocitele provenite de la pacienți cu polimiozită (28, 29).

Currie și colab. (1971), utilizînd imunosupresoare, au reușit să blocheze atît dezvoltarea miozitei *„in vivo“*, cît și acțiunea citotoxică *„in vitro“* a limfocitelor animalelor sensibilizate. În paralel, lucrările *„in vitro“*, cu limfocite prelevate de la cazurile cu polimiozită, au dovedit

Scanned with OKEN Scanner

citotoxicitatea lor pentru culturile musculare, şi implicit rolul lor în geneza leziunilor celulelor musculare „*in vivo*“ (25, 29). Limfocitele din aceste cazuri erau de asemenea stimulate prin incubare cu antigen muscular, indicînd sensibilizarea „*in vivo*“.

Nici unul din aceste studii nu au precizat dacă celulele limfoide active în polimiozită sînt *ad initio* anormale, independente în acţiunea lor de un factor precipitant extern, sau dacă un astfel de factor transformă celulele normale, acestea manifestînd un potenţial de citotoxicitate (96).

Mastaglia şi Currie (1971) observă procesul de emperipolesis atît „*in vivo*“ cît şi „*in vitro*“, celulele limfoide fiind văzute în interiorul muşchiului intact, avînd astfel acces la antigeni tisulari specifici. Acest fenomen poate explica de ce şi cum celulele sensibilizate recunosc materialul antigenic localizat în interiorul celulelor musculare şi aderă la ele chiar cînd membranele celulare apar încă intacte. Există astfel suficiente dovezi care sugerează că hipersensibilitatea întîrziată este responsabilă de declanşarea polimiozitei.

Miastenia, căreia i se atribuie deasemenea un substrat imunitar, dar care diferă de polimiozită în multe privinţe, ridică de asemenea dificultăţi de ordin explicativ. Poate că diferenţele nu sînt în fond substanţiale, întrucît se cunosc cazuri de sintropii polimiozită-miastenie-timom (67) sau lupus eritematos-miastenie (57); în fine Dawkins (1965) remarcă hipersensibilitatea la curarra a animalelor cu miozită experimentală.

9.2. Polimiozite de escortă (Grup B- β, γ)

9.2.1. Polimiozita în cadrul bolii canceroase

Asociaţia cancer-manifestări polimiozitice estimată pe o largă cazuistică (45) atinge 29%, un bolnav suferind de polimiozită este probabil de cinci ori mai vizat, imediat sau în perspectivă, de a fi sau de a deveni un canceros. Incidenţa tumorilor, considerînd toate cazurile de polimiozită, este de aproape 20% (38).

Cînd dermatomiozita se dezvoltă la un bărbat în etate de peste 40 de ani, el are mai mult de 50% şanse de a avea o afecţiune tumorală (4), iar dacă miozita apare după vîrsta de 50 de ani, şansele de a prezenta o afecţiune malignă sînt de 71% la bărbaţi şi 24% la femei (37, 118).

Fatigabilitatea musculaturii proximale este regulă, iar disfagia obişnuită; simptomele se dezvoltă fie concomitent cu afecţiunea tumorală, fie, mai adesea, preced cu doi-trei ani depistarea tumorii. Polimiozita meta- sau paraneoplazică este adesea infraclinică (45). Alteori dermatomiozita poate fi evidentă, iar afecţiunea malignă asimptomatică sau recunoscută după decesul bolnavului.

Particularităţile dermatomiozitei din cadrul neoplaziilor nu sînt de ordin simptomatologic, ci de ordin evolutiv; evoluţia ei depinde de cea a tumorii, iar corticoterapia nu o influenţează sensibil (60).

Din surse diferite s-au putut trage cîteva concluzii privind interrelaţia miozitei cu neoplazia (96):

Scanned with OKEN Scanner

— Din totalitatea cazurilor de miozită 15—20% sînt însoţite de o afecţiune malignă.

— Cu cîteva rare excepţii, toate aceste cazuri s-au semnalat la adulţi în vîrstă de peste 40 de ani, purtători de tumori.

— Aproape fără excepţie, manifestările musculare iau forma unei dermatomiozite floride, uşor de recunoscut. Polimiozita poate apărea în reticulozele limfoproliferative şi mieloproliferative, ca şi în boala Hodgkin şi mielomatoză. Există o ierarhizare în ceea ce priveşte frecvenţa leziunilor musculare, în raport cu localizarea tumorii primitive, pe primul loc fiind de departe cancerul bronhopulmonar şi gastric, urmat de hemopatiile maligne (131).

— În aproape toate cazurile, neoplasmul este un carcinom, deşi ocazional o reticuloză sau chiar un timom au fost prezente (42).

— Fatigabilitatea musculară este caracteristic distribuită proximal, iar disfagia un simptom de importanţă deosebită.

De un interes particular s-au bucurat studiile privind asocierea miozitei fie cu un timom benign, fie cu unul malign, în care în cele din urmă aspectul clasic de miastenia gravis apare după timectomie, deşi clinic şi histopatologic miozita era complet remisă (66).

Inducerea simultană a acestor două condiţii patologice indică evident o interrelaţie cauzală. Evoluţia clinică, simptomele asociate, aspectele histologice şi rezultatele terapeutice, sugerează că această nouă entitate clinică constituie efectul unui proces imunitar, în care timusul joacă un rol preponderent (103).

Sindromul miopatic-miastenic este prezent în aproape 20% din cazuri, cele mai multe fiind asociate cu carcinomul pulmonar. Sînt aşazisele neuromiopatii carcinomatoase (96), termen dealtfel nu foarte propriu.

9.2.2. Sarcoidoza musculară

Manifestările clinice sînt asimilate de obicei cu cele proprii polimiozitei cronice (83), dar uneori mio-

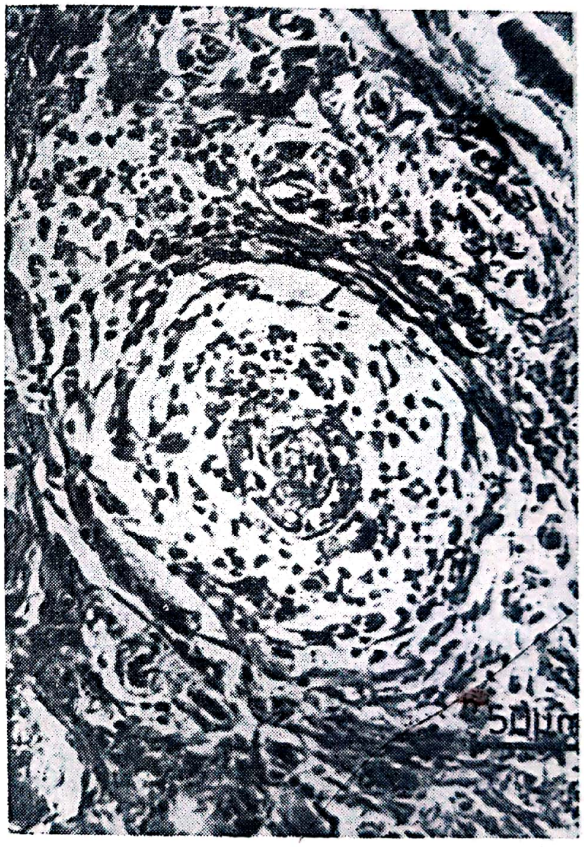


Fig. 9.8. — Polimiozita granulomatoasă (sarcoidoza Besnier-Boeck-Schaumann?) (tricromic Masson).

zita rămîne asimptomatică, fiind relevată doar de biopsie (120). Există încă confuzia terminologică care etichetează sarcoidoza musculară drept „miopatie tardivă", deşi este evident vorba de o polimiozită (32, 33).

Scanned with OKEN Scanner

Se disting următoarele trei tipuri de polimiozită în boala Besnier-Boeck-Schaumann (55):

Polimiozita granulomatoasă — în general latentă sau mută, în conformitate cu caracterul anatomic al leziunii (51, 113).

Polimiozita granulomatoasă nodulară — uneori cu noduli de mărimea unui ou de găină, adesea localizaţi la limita dintre muşchi şi tendon (92).

Forma amiotrofică, în general proximală, predominant fibroasă (35).

Manifestările clinice (82) includ ca simptome iniţiale dificultatea la urcarea scărilor, dureri în membre şi parestezii. Interesarea distală este rară, ca şi hipertrofia. Evoluţia este insidioasă, iar remisiunile frecvente.

În mod surprinzător, afecţiunea a fost adesea confundată cu scleroza laterală amiotrofică (33, 82). Confuziile diagnostice cu poliartrita reumatismală, mai ales în prezenţa eritemului nodos, sînt mai explicabile.

Hiper-γ-globulinemia este un element de diagnostic foarte important (33, 110). Hipercalciuria şi hipercalcemia sînt de asemenea destul de constante, probabil datorită unei hipersensibilităţi la vitamina D (74).

Boala Besnier-Boeck-Schaumann are o frecvenţă crescută în anumite zone geografice şi la anumite populaţii, ca de exemplu, la populaţia de culoare din S.U.A., unde predomină la sexul feminin.

Etiologia afecţiunii nu este clară, deşi pentru numeroase argumente este considerată o reticuloendotelioză. Confirmîndu-se observaţii anterioare (112), într-o serie de şase cazuri studiate cu o tehnică specială (33), s-a putut pune în evidenţă prezenţa micobacteriilor în granuloamele acestor bolnavi.

Electromiografia nu este concludentă pentru etiologie, ci doar pentru fondul lezional, prin polimorfismul şi atipia grafoelementelor detectate (41). VCM şi VCS sînt constant normale (58).

Biopsia musculară pune în evidenţă un infiltrat interstiţial difuz cu numeroase limfocite, celule gigante, celule epitelioide disperse. Ţesutul muscular este progresiv substituit de formaţiuni granulomatoase ordonate în palisadă. Uneori, ca un aspect mai specific, se surprind numeroase celule gigante, multinucleate, care se dezvoltă formînd tuberculi epitelioizi dilacerînd fascicolele musculare degenerate. Acest ansamblu lezional este denumit sintetic „miopatie granulomatoasă“ (23).

Terapia cortizonică ameliorează sensibil situaţia la peste 60% dintre bolnavi, însă 16% nu răspund la tratament, iar mortalitatea este încă de 10%.

9.2.3. Miopatia vacuolară în lupusul eritematos

Pearson şi Yamazaki (1958) remarcă în unele cazuri de lupus eritematos sistemic o leziune particulară, constînd din vacuolizarea hidropică segmentară a fibrelor musculare şi aproape invariabil unul sau mai mulţi nuclei sarcolemali asociaţi cu fiecare vacuolă (95, 96). Rewcastle şi Humphrey (1965) au confirmat leziunile vacuolare în lupusul eritematos. În vacuole nu s-a identificat vreun material bine definit. Rar o miozită interstiţială este prezentă. Unii autori (71) descriu totuşi infiltrate eozinofilice.

Walton (1974) remarcă leziuni vacuolare în muşchi la şase din 38

Scanned with OKEN Scanner

de cazuri de lupus, leziuni asemănătoare fiind observate doar în trei din 52 de cazuri de polimiozită primitivă, ceea ce confirmă incidența semnificativă a miopatiei vacuolare în lupusul eritematos, unde rămîne aproape o entitate patologică, cu majore implicații diagnostice (96), deși în ultimă instanță acest tip lezional este considerat ca nespecific (61).

Hughes și colab. (1971) îl descriu în miopatia clorochinică ca afectînd aproape 50% din fibrele musculare, examenul histochimic indicînd afectarea preferențială a fibrelor musculare T_1 (59).

9.2.4. Afectarea musculară în periarterita nodoasă

Manifestările neuromusculare în această afecțiune constau din mialgii, parestezii, tulburări de sensibilitate, fatigabilitate musculară sau paralizii și abolirea reflexelor osteotendinoase. Ele sînt adesea asimetrice și acompaniate în mod obișnuit de tabloul clinic corespunzător afectării multisistemice.

Modificarea histologică principală în această afecțiune este arterita necrozantă cu edem și inflamație, urmată în final de organizarea cicatriceală.

Leziunile histologice musculare sînt de trei tipuri:

— Arterita necrozantă cu extinderea inflamației în țesutul muscular adiacent.

— Arii de necroză sau hemoragii în țesutul muscular, secundare ocluziei sau, respectiv, ruperii unei artere.

— Atrofia musculară, consecutivă nevritei ischemice din vasa nervorum a nervilor motori.

Arterita este leziunea patognomonică (96). Degenerarea focală a fibrelor musculare este rară, fiind secundară leziunilor vasculare. Maxeiner și colab. (1952), pe cele 136 biopsii musculare practicate de la 106 pacienți suspecți clinic de periarterită nodoasă, descriu leziunea arteritică numai în 13% din cazuri. Wallace și colab. (1958) raportează o incidență de 37% în biopsiile a 27 de pacienți cu periarterită nodoasă diagnosticată clinic.

9.2.5. Polimialgia reumatică

Polimialgia reumatică este un sindrom clinic bine individualizat, care ridică probleme nosologice complexe, caracterizîndu-se prin dureri și rigiditate musculară la nivelul centurii scapulare, gît, spate și într-un grad mai atenuat la nivelul centurii pelviene și a membrelor inferioare.

Etiologia este necunoscută, autorii neexcluzînd însă o etiologie autoimună (66).

Polimialgia este în mod obișnuit întîlnită la femei de vîrstă mijlocie sau vîrstnice și mai puțin frecventă la bărbați (96).

Cercetările lui Serre și colab. (1961) justifică tendința asimilării arteritei temporale la cadrul nosologic al polimialgiei reumatice. Olhagen (1963), Hamrin și colab. (1965) susțin unicitatea celor două sindroame, pe baza biopsiilor sistematice practicate la nivelul arterei temporale, arterelor circumflexe și occipitale.

Exceptînd durerea musculară localizată și cranialgiile, nici un alt semn fizic nu este pus în evidență.

Scanned with OKEN Scanner

Investigaţiile de laborator atestă o valoare crescută a VSH, în mod obişnuit peste 100 mm/h. S-a raportat o creştere a fracţiunilor α_1 şi citeodată α_2-globulinelor şi o creştere moderată a γ-globulinelor (66).

Electromiografia, estimările enzimelor serice şi biopsia musculară sînt în mod obişnuit normale (96). Biopsia arterei temporale este de extremă utilitate. Hamrin şi colab. (1965), practicînd acest examen sistematic în 21 de cazuri de polimialgie reumatică, găsesc în 12, leziuni indiscutabile de arterită temporală cu celule gigante, iar în patru cazuri leziuni arteritice fără celule gigante.

O complicaţie redutabilă a polimialgiei este cecitatea (96).

Polimialgia reumatică este considerată de etiologie alergică afectat fiind ţesutul conjunctiv intramuscular, arterita temporală sau a altor vase mari putînd acompania acest proces, şi avînd probabil o origine similară (93).

9.2.6. Polimiozita din sindromul Sjögren şi poliartrita reumatică

Modificări histologice musculare pot fi puse în evidenţă în jumătate din cazuri chiar şi în formele fruste (33). O modificare particulară este existenţa de microchiste în fibrele musculare (33).

Într-o proporţie însemnată de cazuri factorul antinuclear este pozitiv (53).

Interferenţele simptomatice şi imunologice între sindromul Sjögren, sclerodermie, polimiozită, boala Hashimoto şi lupusul eritematos diseminat a impus noţiunea de sindrom de superpoziţie (overlap syndrome) (10, 53, 119).

9.3. Miozita osificantă progresivă

Miozita osificantă progresivă (MOP) se caracterizează printr-o inflamaţie proliferativă a ţesutului conjunctiv intramuscular, tendoanelor, aponevrozelor, fasciilor şi ligamentelor, determinînd formarea de ţesut osos şi în final compromiterea musculaturii şi anchiloze articulare, cu o evoluţie marcată de perioade de remisiune şi exacerbare. Este o afecţiune rară, cu transmitere genetică autosomal dominantă (7, 107).

Becker (1966) recoltează din literatură circa 350 de cazuri. Se pare că boala este răspîndită în mod egal pe tot globul şi se întîlneşte la toate rasele (7).

9.3.1. Clasificare

MOP a fost clasificată diferit de diverşi autori. Ruiz şi Camargo (1966) o clasifică astfel:

Miozita osificantă progresivă

Miozita osificantă circumscrisă (fenocopii)

— traumatică

— netraumatică

— neurogenă (paraplegică, poliomielita anterioară acută)

— post tetanos

— complicaţie a luxaţiilor şi fracturilor

— alte eventualităţi: encefalita reumatică şi insuficienţa venoasă cronică a membrelor inferioare.

Scanned with OKEN Scanner

9.3.2. Simptomatologie

MOP debutează de obicei la vîrsta copilăriei, foarte des în primii ani de viaţă, manifestîndu-se prin apariţia de tumefacţii la nivelul regiunii cervicale superioare, occipitoparietale sau frontale, însoţite cîteodată de dureri sau febră.

În multe cazuri părinţii confirmă apariţia spontană a tumefacţiilor, care pot retroceda după un anumit timp. La început acestea sînt moi, apoi devin dure, iar după două, trei luni se poate observa o osificare a musculaturii subiacente. Foarte des boala debutează cu un torticolis, în urma fibrozării muşchiului sternocleidomastoidian unilateral. Osificările apar de obicei la musculatura cefei şi a centurii scapulo-umerale, mai ales la musculatura ce delimitează axila, precum şi la deltoid; succesiv sînt afectaţi muşchii spatelui, extensorii braţelor; mai tîrziu sînt lezaţi muşchii din jurul articulaţiei şoldului, precum şi adductorii coapselor, iar la sfîrşit muşchii gambelor şi antebraţelor.

Musculatura ventrală, ca şi musculatura distală sînt mai rar afectate. În stadiile avansate musculatura mimicei şi muşchii maseteri suferă o degenerescenţă fibroasă şi atrofie. Această mimică „fixă“ evocă parkinsonismul.

Sînt cruţaţi muşchii limbii, miocardul, musculatura extrinsecă a globilor oculari, a faringelui, laringelui, diafragmul şi sfincterele.

Pentru MOP este caracteristic faptul că procesul de osificare preferă părţile dorsale (7, 107). Musculatura cefei prezintă osificări pînă la baza craniului. Din cauza osificărilor dorsale şi laterale, trunchiul pare fixat într-un aparat gipsat, ce lasă partea ventrală liberă. Uneori se simulează un sindrom artrogripotic care conferă bolnavului aspectul de Pinocchio (99).

Osificările îşi au originea în ţesutul conjunctiv interstiţial, dar şi în fasciile tendinoase şi aponevroze; rar capsulele articulare pot fi înlocuite de „plăci osoase“ sau de „ace osoase“ (7).

De obicei procesul începe unilateral, însă în stadiile mai avansate musculatura este afectată aproximativ simetric. Motilitatea capului se reduce, se micşorează capacitatea de mobilizare a articulaţiei acromioclaviculare, apoi cea a coloanei vertebrale şi a articulaţiei şoldului, la început uni- apoi bilateral. Într-un stadiu mai avansat, apare o reducere a motilităţii şi la nivelul articulaţiei cotului şi genunchiului, articulaţiile distale rămînînd de obicei indemne (7, 107).

În stadiul final bolnavul poate lua aspectul de „om osificat“, capul uşor aplecat înainte şi puţin lateral, fixat, braţele în poziţie de adducţie pe cuşca toracică sau în abducţie moderată faţă de articulaţia umărului. Coloana vertebrală este uşor cifotică sau scoliotică, apofizele spinoase dînd impresia de relief muntos.

Radiologic, aceste osificări apar sub formă de imagini comparate cu „coarnele cerbului“, „corali“ sau „catarame“ (7).

Aceste aspecte pot fi observate din regiunea toracică pînă la bazin, putînd fixa centurile scapulară şi pelvifemurală. Ocazional apar fracturi ale acestor catarame, care se refac destul de repede după excizia chirurgicală.

Se ajunge la osificarea discurilor intervertebrale şi la sinostoze între articulaţiile vertebrelor şi coaste.

Scanned with OKEN Scanner

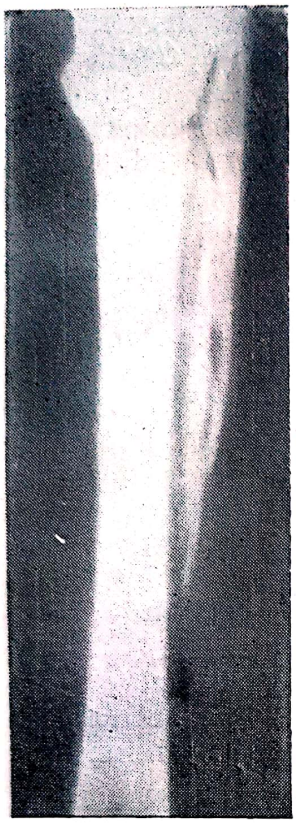


Fig. 9.9. — Miozita osificantă. Osificări intramusculare. Aspect de „ace osoase".

Cu terminarea perioadei de creștere, procesul de osificare se oprește sau continuă foarte lent.

O atenție deosebită s-a acordat malformațiilor de la nivelul extremităților. Becker și Van Knorre (1968), pe un studiu efectuat la 23 de bolnavi, au găsit un police scurtat în poziție de valg, care se datorește scurtării metatarsului 1 sau a falangei de bază, mai rar prin scurtarea falangei distale; deseori falangele sînt sinostozate formînd monofalange. Mușchii gambelor, antebrațelor, mîinilor și picioarelor sînt în multe cazuri slab dezvoltați sau atrofiați.

Smith și colab. (1966) sînt de părere că musculatura este primar afectată chiar dacă nu prezintă modificări fibroase sau osoase.

Becker (1964) consideră că atrofiile mușchilor distali sînt cauzate de procesele de osificare și de inactivitate. Bolnavii au de obicei un aspect infantil, o constituție astenică, fața îngustă, arahnodactilie, iar cei de sex masculin prezintă des un aspect eunucoid. Caracterele sexuale secundare apar cu întîrziere sau incomplet, iar organele genitale sînt

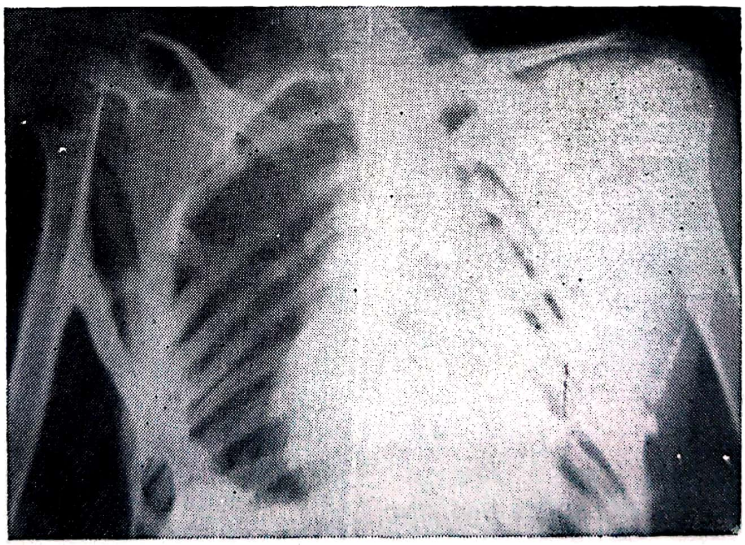


Fig. 9.10. — Miozita osificantă. Fixarea centurii scapulare prin punți osoase. Osificarea discurilor intervertebrale.

Scanned with OKEN Scanner

slab dezvoltate; fetele au menarha tardiv sau prezintă amenoree (7, 107).

9.3.3. Histopatologie

Într-un stadiu inițial se notează o hiperplazie a țesutului conjunctiv, bogat în celule fuziforme cu nucleu mare și numeroase mitoze. După aceea are loc o depunere de calciu în substanța fundamentală și ulterior osificarea propriu-zisă. În afară de aceasta, apar celule cartilaginoase, care apoi sînt transformate în țesut osos (7, 16, 107, 108).

Din punct de vedere histoenzimologic, caracteristic pentru această afecțiune este activitatea intensă a fosfatazei alcaline în fibrele musculare. Există o analogie topografică evidentă privind activitatea fosfatazică și acumularea de calciu, activitatea fosfatazică interesînd întreaga masă de fibre (99), rezultate consemnate și de alți autori (121). Enzima lipsește în mușchiul normal.

Electromiografic traseul are aspect miogen în toți mușchii explorați, chiar dacă clinic nu par afectați (16, 99, 121).

9.4. Diagnosticul pozitiv al polimiozitelor

Diagnosticul de polimiozită este în primul rînd un diagnostic paraclinic, în care contribuția biochimiei, EMG și mai ales a histologiei este decisivă.

Biopsia musculară este cea care permite un diagnostic de precizie, iar dozările enzimatice și examenele EMG repetate apreciază potențele evolutive sau eficiența unui tratament fiziopatologic bine fundamentat: hormonii glucocorticoizi.

Utilizînd această metodologie de diagnostic și tratament, afecțiunea a încetat să mai fie o raritate, iar eficiența terapeutică, adesea dubitată în formele infantile (128), a crescut simțitor.

Există cîteva motive care complică aprecierea momentului debutului și al evoluției polimiozitei:

— Folosirea inconsecventă a biopsiei musculare ca procedură curentă de diagnostic. Histopatologia a permis astfel separarea cîtorva tipuri de miopatii primitive ale adultului, în special polimiozita cronică, de formele de distrofie musculară cu debut la aceeași vîrstă.

— S-a constatat relativ recent că polimiozita poate avea un debut insidios, iar durerea musculară și tulburările de sensibilitate sînt adesea inexistente.

— Cazurile de polimiozită fără modificări cutanate au fost socotite a fi rare, dar în momentul de față este cert că ele reprezintă jumătate din numărul total de cazuri.

— Evoluția naturală a fost radical modificată de corticoterapie.

Bibliografie

1. ADAMS R. D., DENNY-BROWN D., PEARSON C. M. — Dieses of muscle a study of pathology, ed. a II-a, Ed. Hoeber, New York, 1962.

2. ADAMS D. R. — În: Striated muscle (Pearson C. M., editor), Williams and Wilkins Company, Baltimore 1973, p. 292—300.

Scanned with OKEN Scanner

3. ARLET J., DALOUS A., DEGOY A., SALANOVA J., LIMOUZY P. — *Rev. Rhum.*, 1965, 32, 593—599.
4. ARUNDELL F. D., WILKINSON R., D., HASSERICK J. R. — *Arch. Derm.*, 1960, 82, 772—775.
5. BANKER B. Q., VICTOR M. — *Medicine (Baltimore)*, 1966, 45, 261—289.
6. BECKER K. L., TITUS J. L., McCONAKEY M. W., WOOLNER L. B. — *J. A. M. A.*, 1964, 187, 994—996.
7. BECKER P. E., VON KNORRE G. — În: Ergebnisse der innerren medizin und kinderheilkunde (Heilmayer L., Muller A. F., Prader A., Schoen R., editori), Springer-Verlag Berlin-New York, 1968, p. 1—31.
8. BIGNAMI A., CALCARA S. — *Policlinico*, 1962, 69, 857—866.
9. BLOCH K. J., BUCHANAU W. W., WOHL M. J., BUNIM J. J. — *Medicine (Baltimore)*, 1965, 44, 187.
10. BOHAN A., PETER J. B. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 292, 344—347.
11. BROOKE M. H., KAPLAN H. — *Arch. Pathol.*, 1972, 94, 101—109.
12. BUNIM J. J. — *Ann. rheum. Dis.*, 1961, 20, 1—10.
13. BURKE J. S., MELDINE N. M., KATZ A. — *Arch. Path.*, 1969, 88, 359—366.
14. CAPE CH. A., JOHNSON W., PITHER S. E. — *Neurology (Minneap.)*, 1970, 20, 494—502.
15. CASPARY E. A., GUBBAY S. S., STERN G. M. — *Lancet*, 1964, 2, 941.
16. CHACO J. — *Acta rheum. scand.*, 1967, 13, 235—240.
17. CHOU S. M. — *Science*, 1967, 158, 1 453—1 455.
18. CHOU S. M. — *Arch. Path.*, 1968, 86, 649—658.
19. CHOU S. M. — *Acta neuropath.*, 1969, 12, 68—89.
20. CHOU S. M., GUTMANN L. — *Neurology (Minneap.)*, 1970, 20, 205—213.
21. CHOU S. M. — În: Clinical studies in myology (Kakulas B. A., editor), Excerpta Medica, Amsterdam, 1973, p. 17—28.
22. COCHRANE W., DAVIES D. V. — *Ann. rheum. Dis.*, 1965, 24, 147—152.
23. COËRS C. — *Acta neuropath. (Berl.)*, 1967, 7, 242—252.
24. CRISALI M., CHIOSSI F. M., CASTELLANI R., LAVIA G. — *Minerva pediat.*, 1973, 25, 33—42.
25. CURRIE S., SAUNDERS M., KNOWLES M., BROWN A. E. — *Quart. J. Med.*, 1971, 40, 63—84.
26. CURRIE S. — În: Polymyosites et maladies musculaires inflamatoires (Serratrice G., Roux H., Recordier A. M., editori), Masson et Cie, Paris, 1973, p. 126—128.
27. DAWKINS R. L. — *J. Path. Bact.*, 1965, 90, 619—626.
28. DAWKINS R. L., EGHTEDARI A., HOLBOROW E. J. — *Clin. exp. Immunol.*, 1971, 9, 329—337.
29. DAWKINS R. L., MASTAGLIA F. L. —*New Engl. J. Med.*, 1973, 288, 434—438.
30. DE GIACOMO P., PERNIOLA T. — *Acta neurol. (Napoli)*, 1971, 26, 375—380.
31. DELBARRE F. — În: Polymyosites et maladies musculaires inflamatoires (Serratrice G., Roux H., Recordier A. M., editori), Masson et Cie, Paris, 1973, p. 95—98.
32. DENKO W. CH. — *Arthr. and Rheum.*, 1965, 8, 970—975.
33. DENKO W. CH., OLD W. J. — *Amer. J. Clin. Path.*, 1969, 51, 631—637.
34. DEVERE R., BRADLEY W. G. — *Brain*, 1975, 98, 637—666.
35. DEVIC M., MASSONET R., BONNEFO Y. — *Rev. Neurol. (Paris)*, 1956, 92, 563—568.
36. DONOGHUE F. D., WINKELMANN R. K., MOERSCH J. H. — *Ann. Otol. (St. Louis)*, 1960, 69, 1 139—1 146.
37. DORRA M. — These, Paris, 1964.
38. DOWLING G. B. — *Brit. J. Derm.*, 1955, 67, 275.
39. DUBOWITZ V., BROOKE M. E. — Muscle biopsy a modern approach, Ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1973.
40. DUMONDE D. C., WOLSTENCROFF R. A., PANAYI G. S., MATTHE W. M., MORLEY J., HOWSON W. — *Nature*, 1969, 224, 38—42.
41. ESCOUROLE R., AGOPIAN P. D. — *J. med. liban.*, 1971, 24, 659—670.
42. EVANS F. J., HILTON J. A. B. — *Canad. Med. Ass. J.*, 1964, 91, 1 272—1 275.
43. FESSEL W. J., RAAS M. C. — *Neurology (Minneap.)*, 1968, 18, 1 137—1 139.
44. FIDZIANSKA A., FIDZIANSKA E., KAUTOCH M. — În: Polymyosites et maladies musculaires inflamatoires, pp. 103—108, (Serratrice G., Roux H.,

Scanned with OKEN Scanner

123. TOMÈ F. M. S., MAIR W. C. P. — În: Polymyosites et maladies musculaires inflammatoires (Serratrice G., Roux H., Recordier A. M., editori), Masson et Cie, Paris, 1973, p. 21—26.
124. VICK N. A. — *Neurology (Minneap.)*, 1970, 20, 1 062—1 068.
125. WALLACE S. L., LATTES R., MALIA J. P., RAGAN CH. — *Ann. int. Med.*, 1958, 48, 497—512.
126. WALLER J. V., SHAPIRO M., PALTAUF R. — *Amer. Heart. J.*, 1957, 53, 479—484.
127. WALTON J. N., ADAMS R. D. — Polymyositis, Livingstone, Edinburg, 1958.
127 a. WALTON J. N. — *Proc. Aust. Ass. Neurol.*, 1974, 11, 1—7.
128. WEDGEWOOD R. J. P., COOK C., COHEN J. — *Pediatrics*, 1953, 12, 447—466.
129. WHITAKER N. J., ENGEL K. W. — *New Engl. J. Med.*, 1972, 286, 333—338.
130. WILLIAMS R. C. — *Ann. intern. Med.*, 1959, 50, 1 174—1 181.
131. YUNIS E. J., SAMAHA F. J. — *Lab. Clin. Invest.*, 1971, 25, 240—247.

Scanned with OKEN Scanner

10

MIOPATIILE ENDOCRINE

Ecoul la nivel muscular al disfuncţiilor endocrine a fost cînd supraapreciat, considerîndu-se că DMP sînt endocrinopatii, cînd din contră, minimalizat. Actualmente se consideră că masa musculară reprezintă un receptor hormonal de prim ordin, metabolismul activ al ţesutului muscular fiind evident modulat hormonal. Sensibilitatea celulei musculare în raport cu disfuncţiile hormonale este foarte variată: cointeresarea musculară în patologia tiroidei sau a corticosuprarenalei este foarte netă, dar simptoamele musculare în patologia altor glande sînt minore şi infrecvente.

Manifestările musculare corelabile endocrinopatiilor sînt clasificabile, în raport cu interrelaţiile de cauzalitate, astfel:

Miopatiile endocrine, afecţiuni secundare dereglajului metabolic general cauzat de alterări calitative sau cantitative ale hormonilor circulanţi.

Sindroamele mio-endocrine, în care manifestările musculare sînt amplificate, dar nu condiţionate, de disfuncţia glandulară.

Simptome endocrine asociate unei afecţiuni musculare primitive (distrofia miotonică Steinert).

10.1. Miopatiile tiroidiene

10.1.1. Miopatia tireotoxică cronică

„Astenia" musculară a fost remarcată încă de la descrierea princeps a tireotoxicozei, dar pînă foarte recent simptomatologia musculară în această afecţiune era considerată o raritate. Între anii 1895—1962 s-au raportat doar 73 de cazuri de „miopatie" (76). Fără îndoială, cazurile în care miopatia este pe primul plan sînt rare, dar nu este mai puţin adevărat că acestea reprezintă doar partea vizibilă a icebergului.

Examinarea atentă a bolnavilor cu tireotoxicoză, în special investigarea lor EMG şi biopsică, relevă aproape constant interesarea musculară; mai mult, adesea astenia musculară constituie simptomul de debut. Musculatura proximală este cea mai afectată (49% din cazuri), în timp ce numai 16% dintre bolnavi

Scanned with OKEN Scanner

prezentau simptome în teritoriul de inervaţie bulbară (83). Crampele musculare, în special în condiţii de ischemie, pot simula o glicogenoză, confuzie pe care nici studiul lactacidemiei nu o poate evita întotdeauna. Ele cedează prompt după terapia antitiroidiană (3).

Este important de subliniat faptul că ROT sînt conservate sau chiar vii, iar uneori se semnalează fasciculaţii. Contractura, disfonia, disfagia sînt simptome de incidenţă redusă.

Nu există diferenţe între sexe în ceea ce priveşte incidenţa miopatiei, deşi diferenţele privind tirotoxicoza sînt notorii, dar activitatea spontană de tip fasciculaţie sau fibrilaţie a fost remarcată mult mai frecvent la bărbaţi, probabil din cauza stratului adipos mai modest prezent la debutul bolii; ulterior, odată cu emacierea, aceste false diferenţe dispar (16).

EMG relevă aproape constant reducerea globală a parametrilor PUM şi creşterea polifazismului (90, 115). În ciuda numărului redus de bolnavi studiaţi în fiecare serie, rezultatele sînt de o concordanţă rezonabilă, peste 90% din cazuri prezentînd trasee definite ca „miogene". Modificările sînt reversibile în funcţie de instituirea terapiei (20, 93).

ABS a fost detectată sporadic, preferenţial în musculatura distală, conferind traseelor caractere „neuropatice" (57, 85).

Nu s-au semnalat modificări ale VCM (57), dar Norris (1966) a raportat o facilitare anormală a transmisiei neuromusculare cu potenţare evidentă a RE.

Demielinizarea (41) şi alte anomalii ale inervaţiei terminale şi PNM (40) sugerează o adevărată PNP terminală toxică indusă hormonal. Totuşi, Zaimis şi colab. (1965) nu au observat o acţiune hormonală directă a tiroxinei asupra PNM, similară celei exercitate asupra ţesutului muscular. Într-un studiu morfofiziologic, Delwaide şi colab. (1969) confirmă aspectul miogen al traseelor EMG, remarcînd relativa inconcordanţă cu aspectul microscopic.

Reflexograma ahiliană indică scurtarea timpului de semirelaxare la 25% dintre pacienţi, ceea ce limitează valoarea metodei în stabilirea diagnosticului, dar întrucît valorile acestui parametru sînt foarte individuale, modificările lor, la acelaşi pacient, atestă eficienţa tratamentului (55). Propranololul care influenţează simptomatologia periferică, fără a afecta funcţia tiroidiană, normalizează timpul de relaxare (111).

Morfopatologia musculară. Instalarea modificărilor morfologice depinde de durata evoluţiei: în primul an au fost semnalate doar în 50% din cazuri, pentru ca incidenţa lor ulterioară să depăşească 80%, variaţii care explică datele contradictorii din literatură, ale căror concluzii oscilează între normalitate (18, 40) şi alteraţii constînd în metaplazie lipidică, atrofie moderată a fibrelor musculare, cu dispariţia striaţiilor şi vacuolizări (91).

Există discrepanţe chiar între seriile consecutive studiate de acelaşi grup (39, 40). Coërs şi Woolf (1959) şi Haward şi colab. (1963) au semnalat demielinizarea terminală, arborizaţia prezentîndu-se monoliformă, precum şi deformări ale PNM în peste 70% din cazurile studiate.

Acumulările PAS pozitive de formă semilunară, remarcate de Asboe-Hansen şi colab. (1953), în special în musculatura oculară a bolna-

Scanned with OKEN Scanner

vilor exoftalmici, nu au fost confirmate (1, 50).

O explicaţie posibilă a afectării preferenţiale proximale (44) ar putea fi furnizată de structura predominant T_1 a mozaicului muscular la acest nivel, fibrele musculare constitutive fiind cu profil oxidativ şi deci foarte sensibile la acţiunea decuplantă a hormonului tiroidian (42).

Microscopia electronică a surprins, chiar în muşchiul optic normal, alterări structurale mitocondriale constînd în acumulare de material amorf, rareori microgranular. Alte mitocondrii degenerează pînă la stadiul de corpi mielinici (24, 25). Engel (1966) confirmă existenţa depozitelor amorfe subsarcolemice şi *swelling*-ul mitocondrial.

Biochimia musculară. Datele asupra ionogramei musculare sînt controversate şi problema rămîne deschisă. Există indicaţii (67, 97) asupra creşterii concentraţiei de K^+ şi Mg^{++}, în strictă corelaţie cu valorile RIC, colesterolului şi metabolismului bazal, ceea ce ar putea constitui substratul metabolic al creşterii vitezei de contracţie.

Satoyoshi şi colab. (1963) au remarcat reducerea conţinutului de ATP în paralel cu gradul de fatigabilitate al pacienţilor, precum şi diminuarea activităţilor musculare ale aldolazei, LDH şi CPK. Diminuarea concentraţiei de ATP (108) a creat impresia generală că muşchiul bolnavilor cu tirotoxicoză funcţionează disergic, considerîndu-se această miopatie un exemplu de patologie mitocondrială.

Chappell şi colab. (1958) remarcă reversibilitatea *swelling*-ului indus de tiroxină „in vitro" asupra mitocondriilor, prin adaus de ATP. Pornind de la constatarea că populaţia mitocondrială este crescută, Peter şi colab. (1970) consideră că defectul nu este în sfera energogenezei, ci a utilizării energiei, probabil ca efect al decuplării fosforilării oxidative (106). S-a postulat de asemenea (101) posibilitatea ca tiroxina să stimuleze căile extramitocondriale de oxidare ale NADH şi NADPH, la un randament energetic de numai 30% din cel normal.

Un alt mecanism mizează pe catecolamine. Hormonul tiroidian induce sinteza de adenil-ciclază (9) care se comportă ca un receptor β-adrenergic (88). Viteza de contracţie crescută sugerează modificări în durata stării active (60, 107). Activarea excesivă a adenil-ciclazei conduce la o intensificare a sintezei AMP ciclic în contul ATP, din care rezultă activarea fosforilazei şi a lipazei. Efectul favorabil al propranololului (75) ar fi un argument favorabil.

Raportul dintre activităţile musculare ale hexochinazei şi enzimei de condensare *(condensing enzyme)* este o valoare constantă în muşchiul diverselor vertebrate, valoare care creşte net în muşchiul pacienţilor cu tirotoxicoză (69). Semnificaţia de principiu a modificării acestui raport este evidentă în ceea ce priveşte homeostazia hormonală, dar semnificaţia de detaliu rămîne obscură.

Patologia experimentală. Numărul de mitocondrii creşte de douătrei ori, în special în jurul sistemului T. Organitele prezintă un aspect condensat, conţinînd uneori material granular electrono-dens (38, 73, 117, 118), la animalele tratate cu doze mari de hormoni tiroidieni. Aceste leziuni au o analogie remarcabilă cu cele descrise în miopatia tirotoxică umană.

Patogeneza. TSH lipseşte în sîngele acestor pacienţi (7), iar LATS

Scanned with OKEN Scanner

persistă chiar după normalizarea funcţiei tiroidiene şi vindecarea miopatiei (49); prin excludere deci, acţiunea directă a hormonilor tiroidieni asupra muşchiului reprezintă substratul patogenic al miopatiei.

Evoluţia şi prognosticul, în măsura în care incertitudinile diagnostice generate de tirotoxicozele „mascate" (diagnosticate adesea drept caşecsie, miopatie carcinomatoasă, polimiozită sau SLA), depind de conduita terapeutică endocrinologică. Prognosticul este favorabil, iar cazurile cu sfîrşit letal, raportate în trecut, erau probabil miastenii (83).

10.1.2. Miopatia tireotoxică acută

Miopatia tireotoxică acută susţinută de publicaţiile mai vechi este contestată astăzi. Probabil că majoritatea cazurilor descrise erau encefalopatii tireotoxice sau miastenii (83).

10.1.3. Patologia musculară în hipotiroidism

10.1.3.1. Sindromul Koher-Debré-Semelaigne

Acest sindrom reuneşte cretinismul cu hipertrofia musculară. Afecţiunea a fost descrisă şi la adulţi. Nici unul dintre pacienţi nu a prezentat fenomene miotonice (66).

Un studiu ultrastructural sistematic este datorat lui Afifi şi colab. (197-1), studiu care nu a putut pune în evidenţă modificări caracteristice. Într-un studiu biopsic s-a remarcat prezenţa *ring*-urilor şi atrofiei T_1, amintind unele particularităţi histologice ale distrofiei miotonice (104).

10.1.3.2. Sindromul Hoffman

Sindromul Hoffman constă în simptomatologia proprie sindromului Koher-Debré-Semelaigne, la care se adaugă tulburări de relaxare de tip miotonic, fără miotonie electrică (116). Miotonia orbicularului pleoapei este considerată foarte sugestivă (30).

Deşi medicamentele miotonolitice reversibilizează miotonia activă, aceasta persistă nemodificată un timp chiar după realizarea eutiroidismului; EMG nu este modificată în sens miotonic.

Analiza critică a literaturii justifică reunirea celor două sindroame (89), uneori cel de-al doilea dezvoltîndu-se pe fondul primului (70). Probabil că intensitatea simptomelor depinde de gradul deficitului hormonal. Doi pacienţi descrişi de Chrispell şi Parson (1964) au dezvoltat un tablou miotonic după tiroidectomie parţială pentru tireotoxicoză, în ciuda normalizării funcţiei glandulare; Norris şi colab. (1968) comunică cazul unui adult cu sindrom Koher-Debré-Semelaigne, care prezenta spasme musculare şi tulburări de relaxare în timpul tratamentului cu tiroxină.

10.1.3.3. Miopatia hipotiroidiană

Simptomatologia clinică musculară determinată de hipotiroidism este foarte polimorfă şi adesea contradictorie, după cum este ilustrată de cazuri izolate sau de grupuri selecţionate şi după cum investigatorii au fost neurologi sau endocrinologi. Simptomele cele mai frecvent observate în cîteva serii reduse de cazuri selecţionate, recent investigate

Scanned with OKEN Scanner

cu acurateţe, sînt rezumate în tabelul XXV.

Tabelul XXV

Numărul de cazuri (43,71, (911'68	Astenie	Crampe	Hipertrofie	Fenomene miotonice
	(valori relative)			
6	33	85	66	50

Simptomele cele mai frecvente sînt în ordine: crampa, hipertrofia, miotonia şi astenia. Contrar opiniei clasice, hipertrofia musculară este absentă la peste 1/3 din cazuri (5). Este foarte important de reţinut că numeroşi bolnavi care prezintă crampe dureroase nu manifestă un

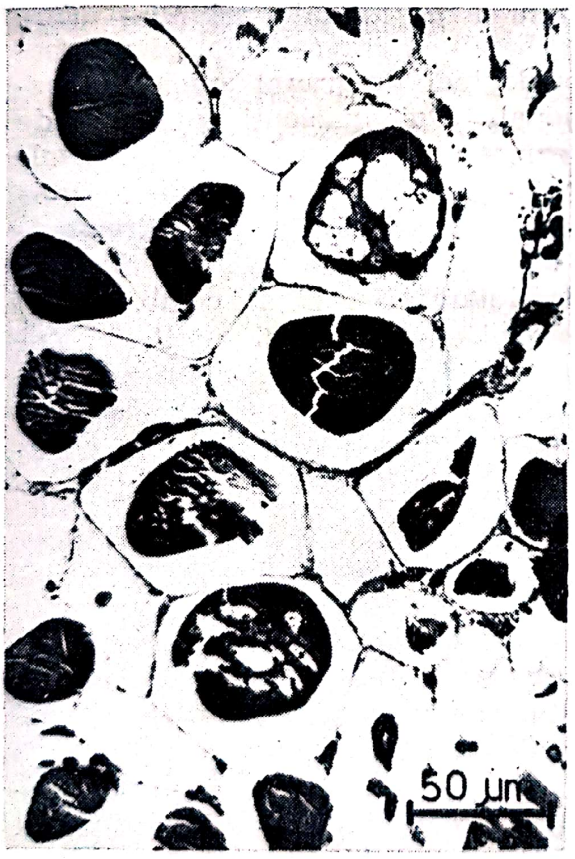


Fig. 10.1. — Biopsie musculară: metaplazie lipidică pînă la formarea de vacuole; miopatie hipotiroidiană (tricromie Masson).

hipotiroidism clinic pe care numai studiul sistematic, pe o lungă perioadă de timp al funcţiei tiroidiene, îl poate deconspira. Probabil că nu există o proporţionalitate liniară între nivelul sensibilităţii receptorului şi gradul disfuncţiei tiroidiene. Determinările de rutină ale TSH confirmă această supoziţie (83).

EMG. Anomalia cea mai comună este activitatea de inserţie, confundată uneori cu miotonia (112). Parametrii PUM nu variază semnificativ, iar ABS raportată sporadic rămîne un fenomen de excepţie. VCM este întotdeauna normală.

Reflexograma ahiliană relevă în 80% din cazuri prelungirea timpului de semirelaxare. Un fenomen interesant este persistenţa miotoniei mecanice fără corespondent bioelectric („mounding fenomenom"), condiţionată de creşterea rezistenţei visco-elastice (89).

Un studiu sistematic asupra valorii reflexogramei ahiliene în diagnosticul disfuncţiilor tiroidiene a demonstrat o corelaţie inversă semnificativă între acest parametru şi metabolismul bazal (52). Deşi această constatare a fost ulterior larg confirmată, valoarea metodei nu trebuie absolutizată. 20% din cazuri nu prezintă modificări reflexografice concludente (86). Vaal-Maning (1969) atrage atenţia asupra multitudinii factorilor patologici (hipotermia, edemul, diabetul, parkinsonismul, neurosifilisul, sarcoidoza, spruia, anemia pernicioasă) sau farmacologici (procainamida, chinidina, rezerpina, propranololul) care provoacă prelungirea timpului de semirelaxare. Curios este faptul că imediat după instituirea terapiei de substituţie cu doze mici de hormoni se poate înregistra o prelungire mai vizibilă a timpului de semirelaxare (114).

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologia musculară este necaracteristică (76). Studiul sistematic al biopsiei efectuat de Astrom şi colab. (1961) (7 cazuri), Nickel şi Frame (1963) (8 cazuri) şi Kirchheiner şi colab. (1962) (10 cazuri), a permis vizualizarea cu tehnica Asboe-Hansen a unor leziuni moderate dar persistente, constînd în special din mase sarcoplasmatice.

Norris şi colab. (1968) nu relevă anomalii histoenzimatice pentru un număr de nouă enzime marker, iar în cvadricepsul unui copil cu miopatie hipotiroidiană, Raju şi colab. (1971) remarcă o reducere a populaţiei de fibre T_2.

Variabilitatea dimensională este uneori extremă (între 20—115 μm în cazul lui Salick şi colab. (1968) şi apare doar în 15% din cazuri. Ea poate fi condiţionată de o atrofie selectivă T_1 (104), combinată cu acumulări de glicogen subsarcolemice (4). Imaginea electronoptică cea mai frecventă este dilatarea sistemului sarcoreticular şi ratatinarea mitocondrială. Intensitatea acestor modificări ultrastructurale este foarte variabilă: uneori sînt abia vizibile (71), alteori apar dilatări şi proliferări intense, formînd complexe tubulare, iar în interiorul mitocondriilor se observă prezenţa de corpi rectangulari (31), similari celor observaţi în hiper- ca şi în hipotiroidismul fără manifestări musculare (38, 58). Modificările mitocondriale sînt în orice caz cele mai constante şi mai frecvente şi au în plus avantajul de a putea fi corelate cu efectele metabolice ale hormonului tiroidian.

Sintetizînd observaţiile morfologice în cele 33 de cazuri selectate din literatură între 1940—1970, Ramsay (1974) conclude că necroza focală, bazofilia şi depozitele PAS pozitive subsarcolemice, toate reversibilizate de tratament, sînt modificările cele mai constante. Ele afectează în special fibrele hipertrofice (peste 90 μm), fiind vizibile în peste 40% din cazuri.

Biochimia musculară. Valori crescute ale CPK seric au fost semnalate la peste 90% din pacienţii cu hipotiroidism, într-o bună corelaţie cu testele funcţionale tiroidiene (33, 34). Valorile se normalizează după instituirea tratamentului.

Eckbom şi colab. (1966) considerau CPK un indicator superior reflexogramei pentru funcţia tiroidiană; totuşi, studiile izoenzimatice (100) indică miocardul şi nu muşchiul ca sursă a activităţii enzimatice crescute la aceşti bolnavi.

Studiul biochimic al ţesutului muscular nu a semnalat variaţii ale enzimelor mitocondriale şi sarcoplasmatice testate, dar a pus în evidenţă o considerabilă deprimare a activităţii α-glucozidazei lizozomale (43, 62), fără creşterea simultană a conţinutului în glicogen. Fenomenul este reversibil prin tratament şi a fost confirmat pe material uman de Engel (1970), dar nu şi pe model experimental (68). Este posibil ca defectul lizozomal să fie parţial compensat de activitatea glicolitică normală.

Na^+ interschimbabil creşte, fără variaţii notabile ale aceluiaşi parametru pentru K^+, modificare reversibilă prin terapie (64).

10.1.4. Paralizia periodică tirotoxică

Paralizia periodică hipokaliemică, în forma sa sporadică, este în majoritatea cazurilor asociată cu tirotoxicoza. Marea majoritate a cazurilor de paralizie periodică spora-

Scanned with OKEN Scanner

dică tirotoxică (PPT) a fost semnalată la indivizi de origine japoneză (25), sau în orice caz de rasă galbenă. Aproximativ 8,2% dintre bărbaţi şi 0,4% dintre femeile japoneze cu tirotoxicoză prezintă şi fenomene paretice paroxistice. Raportul între sexe este de 20,5 : 1 în favoarea bărbaţilor, faţă de numai 3 : 1 în PP familială (23). Caracterul familial al PPT este excepţional.

Simptomatologia clinică. În general simptoamele tiroidiene preced cu luni sau chiar ani fenomenele paretice paroxistice. Condiţiile de apariţie a crizelor, modul lor de desfăşurare şi topografia parezelor sînt identice cu cele descrise în PP familială.

Criza paretică poate fi indusă prin administrarea de insulină şi glucoză sau de acetazolamidă (35), deşi ultimele au efecte protectoare în forma familială.

EMG. Norris şi colab. (1971) cred că UM mici sînt preferenţial afectate în timpul crizei. Intercritic EMG este normală (10, 63).

Morfopatologia musculară. Leziunea caracteristică, fără a fi specifică, este, ca şi în PP familială, miopatia vacuolară (25), probabil secundară modificărilor osmotice bruşte (25, 72). Acumularea glicogenului, în special la nivelul triadelor este un alt aspect ultrastructural comun.

Vacuolele provin din dilatarea RS (10, 93, 94).

Modificări metabolice. Nu există corelaţii între reactivitatea glicemică sau excreţia de aldosteron şi criza paretică (12). Studiul compartimental şi dinamic al principalilor ioni musculari a relevat unele diferenţe faţă de PP familială. K^+ interschimbabil este redus în PPT (99), iar raportul $K_{(i)}/K_{(e)}$ creşte brusc, proporţional cu severitatea atacului (97).

În ambele forme are loc migrarea K^+ din spaţiul extracelular spre cel intracelular (98).

Ca-*uptake* microzomal este normal (10).

Patogeneza. Dezvoltarea rapidă şi simetrică a paraliziilor indică existenţa unui factor declanşator („trigger") de ordin general. Nici aldosteronul, nici Ca^{++} nu pot fi incriminaţi.

Determinări seriate de hormoni tiroidieni nu au fost încă raportate. Se cunoaşte un caz de PPT prin abuz de hormon tiroidian (54).

Este foarte probabil că elementul patogenic este constituit de un răspuns anormal al receptorului muscular la hormonul tiroidian, probabil condiţionat genetic.

10.2. Miopatia hiperparatiroidiană

Afectarea muşchiului în hiperparatiroidismul primitiv sau secundar nu se constituie ca un tablou clinic bine individualizat. Oboseala, diminuarea forţei musculare în special la nivelul cvadricepsului, cu conservarea ROT, sînt simptomele cele mai comune. Osteomalacia este simptomul extramuscular care sugerează etiologia sindromului muscular (15, 59).

Simptomatologia musculară rămîne în general paralelă celei radiologice şi sindromului biochimic. Musculatura inervată de nervii cranieni nu este afectată. Uneori există discrete tulburări de sensibilitate dureroasă şi vibratorie. ROT sînt mai frecvent exagerate (109).

Scanned with OKEN Scanner

Un simptom interesant („loss of stamina") îl constituie creşterea progresivă a dificultăţilor de contracţie de la o tentativă la alta cu recuperarea mai mult sau mai puţin promptă a capacităţii de contracţie după o perioadă de repaus (59).

Morfologia musculară a furnizat date caracteristice doar în interpretarea histoenzimatică, odată cu evidenţierea atrofiei T_2, hiperactivităţii miofosforilazei (13, 28) şi a unei neuropatii, vizibilă mai frecvent în insuficienţa renală produsă de nefro-

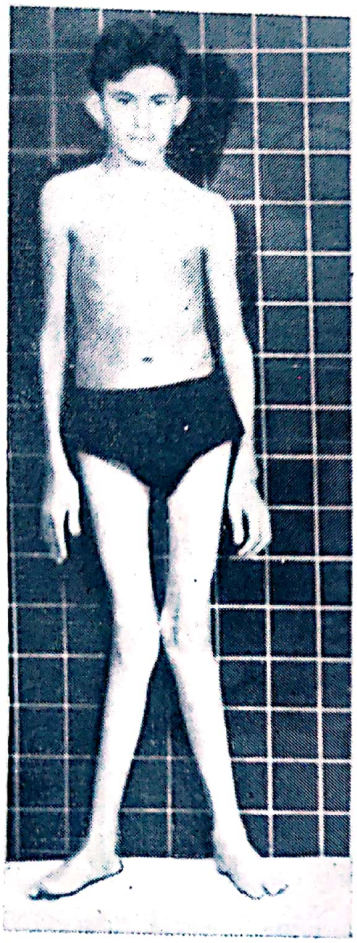


Fig. 10.2. — Miopatie hiperparatiroidiană, — aspect clinic.

Fig. 10.2 A. — Nefrocalcinoză şi osteoporoză.

EMG sugerează unora (79, 103) un fond miogen, din cauza abundenţei polifazismului, Mallette şi colab. (1975) contestă această interpretare, constatînd imposibilitatea de a realiza interferenţa. Modificările de excitabilitate ale sarcolemei sînt traduse EMG de apariţia activităţii repetitive de tip dublet-triplet-multiplet.

calcinoză (32), context în care specificitatea ei este discutabilă.

Biochimia musculară. Nu există date concludente asupra pompei de Ca mitocondriale în muşchiul acestor bolnavi, dar efectele cunoscute ale vitaminei D asupra acestui sistem de transport activ (19, 84) ar putea reprezenta o ipoteză de lucru. Defectul de funcţionare al pompei de

Ca ar putea explica hiperactivarea sistemului fosforilazic, demonstrată histochimic (15).

Nu există o explicaţie satisfăcătoare din punct de vedere metabolic a observaţiei privind asocierea mult mai frecventă a sindromului miopatie-osteomalacie-hipertensiune în cazuri evident secundare (enteropatia sensibilă la gluten, acidozele tubulare, stările postgastrectomie) faţă de raritatea acestei asocieri în hiperparatiroidismul primar (102).

10.3. Afectarea musculară în disfuncţiile corticosuprarenale

Într-o formă mai mult sau mai puţin exprimată, simptomatologia musculară este prezentă în toate tipurile de disfuncţie suprarenală. Astenia adisoniană este expresia unor modificări ionice cu efect asupra excitabilităţii musculare. Fenomene paretice paroxistice au fost descrise în sindromul Cohn (26, 95). Studiile morfologice au remarcat doar o degenerescenţă coloidă (6).

Expresia cea mai caracteristică a suferinţei musculare în patologia corticosuprarenalei este miopatia steroidă. Miopatia cortizonică apare fie ca un corolar al sindromului sau bolii Chusing, fie indusă iatrogen.

Simptomatologia clinică constă în deficit de forţă proximal la nivelul centurii pelviene, cu respectarea celei scapulare (65). Musculatura distală este rar interesată. Amiotrofiile au o distribuţie rizomelică, simetrică, sînt indolore şi adesea mascate de impregnarea steroidă. Modificările reflexelor zonale sînt excepţionale.

Simptomele hipercorticismului sînt întotdeauna prezente.

Enzimograma serică este în general normală.

EMG indică o suferinţă miogenă, dominată de polifazism, care în ansamblu sugerează un proces miozitic (51). Acest aspect creează dificultăţi diagnostice redutabile în special în miopatia steroidă, care se poate dezvolta în cazurile de polimiozită supuse corticoterapiei.

Biopsia musculară este considerată „miogenă". Aspectele cele mai comune (8) sînt: degenerescenţa granulară, hialină şi chiar vacuolară. proliferarea conjunctivă discretă şi mai pregnant necroză focalizată şi modificări de poziţie ale nucleilor. Nu există reacţie inflamatorie interstiţială, iar atunci cînd este observată ea aparţine procesului patologic reumatoid, lupic sau miozitic, care a impus tratamentul cortizonic.

Studiul histoenzimologic al miopatiei steroide a consemnat frecvent atrofia T_2 şi prezenţa fibrelor angulare, hiperreactive la markerii mitocondriali (27, 77, 80). Atrofia T_2 este prezentă şi în modelul experimental (105, 113).

Modificările ultrastructurale sînt nespecifice (24, 25, 45) şi constau în *swelling* mitocondrial.

Interesarea preferenţială a T_2 coincide cu indicaţiile electrofiziologice asupra afectării preferenţiale a muşchilor rapizi (36, 37), dar contrastează cu aspectul clinic la om.

Biochimia musculară. În modelul experimental cu triamcinolon nu s-au pus în evidenţă modificări funcţionale mitocondriale sau sarcoreticulare (74, 110).

Scanned with OKEN Scanner

S-a raportat şi un efect defavorabil al steroizilor cu glicogenoza McArdle (61). Koschi şi colab. (1974) observă diminuarea consumului de oxigen, în special în muşchiul rapid, după administrare de dexametazon şi hidrocortizon la animale de experienţă. Oxidarea palmitatului era mai puţin afectată decît cea a piruvatului, β-hidroxibutiratului şi glucozei. Modificările erau reversibile (11). Considerînd diferenţele observate între diverşii corticoizi, autorii conclud că punctul de atac al acţiunii acestora nu este catena respiratorie *in toto*, ci anumite enzime constituente, confirmînd observaţiile anterioare (29), care atribuiau derivaţiilor fluoruraţi o majoră agresivitate.

În condiţiile actuale, implicaţiile iatrogene în geneza miopatiei cortizonice sînt pe primul plan. Adesea este foarte greu de precizat cînd se instituie efectul iatrogen. Criteriul cel mai fidel este acela al persistenţei sau agravării simptomatologiei, fenomen vizibil în special în polimiozite. Coroborînd agravarea clinică cu absenţa modificărilor enzimogramei serice, modificări care prefigurează întotdeauna recăderea clinică în polimiozită, se pot lua măsurile de reducere a dozajului.

O proporţie importantă dintre cazurile cu scleroză multiplă supuse terapiei cu produşi cortizonici sau ACTH prezintă simptome de miopatie steroidă (87).

10.4. Interesarea neuromusculară în gigantismul hipofizar

Iniţial, musculatura bolnavilor cu gigantism hipofizar este disproporţional de dezvoltată şi nimic nu lasă să se bănuiască o perspectivă miopatică; ulterior, oboseala şi diminuarea forţei devin evidente, iar

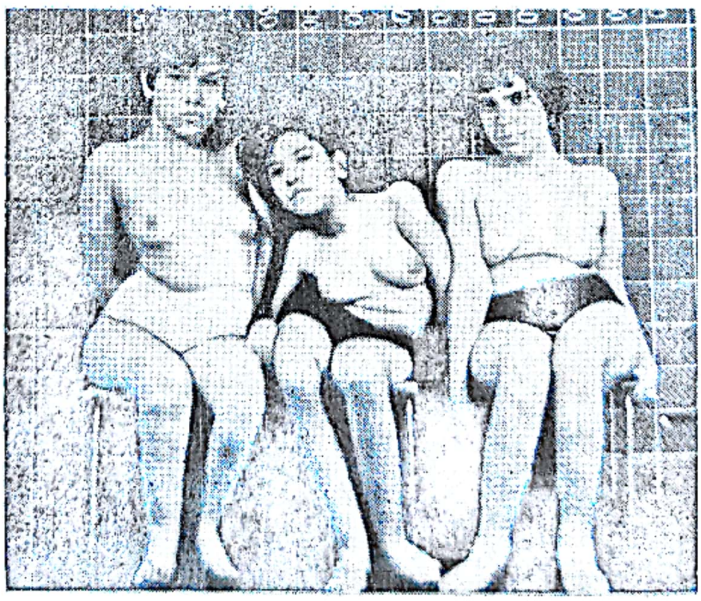


Fig. 10.3. — Sindromul acromegalie — amiotrofie spinală — leucinurie — cistinurie.

amiotrofia rizomelică poate substitui hipertrofia inițială (56, 78).

Substratul amiotrofiilor din gigantism pare a fi neurogen și în acest sens pledează cele două cazuri prezentate de Lewis (1972). Unul dintre bolnavi avea VCM redus, iar la celălalt s-a depistat un traseu de tip denervativ, inclusiv ABS. Biopsia practicată la unul dintre cazuri a pus în evidență o atrofie T_2 fără demielinizări ale arborizației terminale.

Deși Mastaglia și colab. (1970) afirmă existența unei miopatii acromegaloide, ea nu a fost niciodată bine documentată. Într-o serie de cazuri de sintropie între acromegalie, cistinurie, leucinurie și amiotrofie spinală aceste caractere apăreau autosomal recesive și segregate genetic (80 a).

Bibliografie

1. ADAMS R. D., DENNY-BROWN D., PEARSON C. M. — Diseases of muscle: a study in pathology, ediția a II-a, Harper and Row Publishers, Inc., New York, 1962.
2. AFIFI A. K., NAJJAR S. S., MIRE-SALMAN J., BERGMAN R. A. — *J. Neurol. Sci.*, 1974, 22, 445—470.
3. ARAKI S., TERAO A., MATSUMATO I., NARAZAKI T., KUROIWA Y. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1968, 19, 315—320.
4. ASBOE-HANSEN G., IVERSEN K., WICHMANN R. — *Acta endocr. (Kbh)*, 1952, 11, 376—399.
5. ASTROM K. E., KUGELBERG E., MULLER R. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1961, 5, 472—482.
6. BECKENY G. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1961, 182, 119—154.
7. BLUM A. S., GREENSPAN F. S., HARDGADINE J. R., LOWENSTEIN J. M. — *Metabolism*, 1967, 16, 960—968.
8. BRAUN S., COSTE F., DELBARRE F., AUREL M. — *Rev. Rheum.*, 1965, 10, 561—565.
9. BRODY I. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1966, 211, 1 277—1 280.
10. BRODY I. A., DUDLEY A. W. Jr. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1969, 21, 1—6.
11. BULLOCK G. R., CRISTIAN R. A., PETERS R. F., WHITE A. M. — *Biochem. Pharmacol.*, 1971, 20, 943—953.
12. CAMPANACCI L., POLI D., MASCHIO G., ROMAGNOLI G. T., MENDOLA R., MIONI G. — *G. Clin. med.*, 1966, 47, 101—104.
13. CAPE C. A. — *Neurology (Minneap.)*, 1971, 21, 638—641.
14. CHAPPELL J. B., GREENVILLE G. D. — Proc. 4th International Congress of Biochemistry, Vienna, 1958, 15, 71.
15. CHOLOD E. J., HAUST M. D., HUDSON A. J., LEWIS F. N. — *Amer. J. Med.*, 1970, 48, 700—707.
16. CHRISPELL K. R., PARSON W. — Transactions of the american goiter association, Ed. Ch. C. Thomas, Springfield, III, 1954.
17. COERS C., WOOLF A. L. — The innervation of muscle, Ed. Blackwell, Oxford, 1959.
18. COLLINGS H., LIENHARD W. F. — *Neurology (Minneap.)*, 1957, 7, 667—699, 481.
19. DE LUCA H. F., SALLIS J. D. — în: The parathyroid glands (Gaillard P. J., Talmage R. V., Budy A. M., editori), Chicago, 1965, p. 181.
20. DELWAIDE P. J., PENDERS C. A., SCHMITZ A. — *Electromyography*, 1969, 9, 325—335.
21. DUBOI E. L. — *J. Amer. med. Ass.*, 1958, 167, 1 590—1 599.
22. EKBOM K., HED R., HERSDENSTAM C. G. P., NYGREN A. — *Acta med. scand.*, 1966, 179, 433—441.
23. ENGEL A. G. — *Amer. J. Med.*, 1961, 30, 327—339.
24. ENGEL A. G. — *Mayo Clin. Proc.*, 1966, 41, 785—796.
25. ENGEL A. G. — *Mayo Clin. Proc.*, 1966, 41, 797—808.

Scanned with OKEN Scanner

26. ENGEL E., NEUMÄRKER M. — *Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.)*, 1972, 24, 393—402.
27. ENGEL W. K. — în: Neurochistochemistry (Adams C., editor), Elsevier Publisher, Amsterdam, 1965, p. 622.
28. ENGEL W. K. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1970, 22, 97—117.
29. FALUDI G., MILLS C. L., CHAYES Z. W. — *Acta endocr.*, 1964, 45, 68—78.
30. GIMENEZ-ROLDAN R. — *Europ. Neurol.*, 1973, 9, 44—55.
31. GODET-GUILLAIN J., FARDEAU M. — în: Proceedings of an international congress on muscle diseases, Milan, 1969, p. 512 (J. N. Walton, N. Canal, G. Scarlato, editori). Excerpta Medica Fondation. Publishers Amsterdam, 1970.
32. GOODHUE W. W., DAVIS J. N., PORRO S. R. — *J. Amer. med. Ass.*, 1972, 221, 911—912.
33. GRAIG F. A., SMITH J. C. — *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1965, 25, 723—731.
34. GRIFFITHS P. D. — *J. Clin. Path.*, 1965, 18, 660—666.
35. GRIGGS R. C., ENGEL W. K., RESNICK J. S. — *Ann. intern. Med.*, 1970, 73, 39—48.
36. GRUENER R., STERN L. F. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1972, 26, 181—185.
37. GRUENER R., STERN L. F. — *Nature (Lond.)*. 1972, 235, 54—55.
38. GUSTAFSSON R., TATA J. R., LINDBERG O., ERNESTER L. — *J. Cell. Biol.*, 1965, 26, 555—578.
39. HAVARD C. W. H. — *Brit. med. J.*, 1962, 5 276, 440—443.
40. HAVARD C. W. H., CAMPBELL E. D. R., ROSS H. B., SPENCE A. W. — *J. Med.*, 1963, 32, 145—163.
41. HED R., KRISTEIN L., LUDMARK C. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1958, 21, 270—278.
42. HOCH F. L. — *New Engl. J. Med.*, 1962, 266, 446—453.
43. HURWITZ L. J., McCORMICK D., ALLEN V. I. — *Lancet*, 1970, 1, 67—69.
44. JOASOO A., MURRAY I. P. C., STEINBECK A. W. — *Aust. Ann. Med.*, 1970, 19, 338—340.
45. KANEKO K. — *J. Med. Soc. Toho*, 1970, 17, 183—196.
46. KIRCHHEINER B. — *Acta med. scand.*, 1962, 172, 539—543.
47. KISSEL P., HARTEMANN P., DUC M. — Les Syndromes myothyroïdiens, Ed. Masson, Paris, 1965.
48. KOSKI C. L., RIFENBERICK H., MAX S. R. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1974, 31, 407—410.
49. KRISS P., PLESHAKOW V., CHIEN J. R. — *J. Clin. Endocr.*, 1964, 24, 1 005—1 008.
50. KROLL A. J., KUWABARA T. — *Arch. Ophtal. (Chic.)*, 1966, 76, 244, 249.
51. LAFEBVRE J., LERIQUE J., CHAUMONT P., HAMONET C., BIGOT B. — *Rev. Neurol.*, 1967, 117, 165—168.
52. LAMBERT E. H., UNDERDAHL L. O., BECKETT S., MEDEROS L. — *J. Clin. Endocr.*, 1951, 11, 1 186—1 205.
53. LAMBERT E. H., ROOKE E. D. — în: The remote effects of cancer on the nervous system (L. Brain, F. H. Norris Jr., editori) Grune & Stratton Inc., New York, 1965, pp. 67—80.
54. LAYZER R. B., GOLDFIELD E. — *Neurology (Minneap.)*, 1974, 24, 949—952.
55. LAWSON J. D., WEISSBEIN A. S. — *Amer. J. med. Sci.*, 1959, 238, 39—44.
56. LEWIS P. D. — *Brit Med. J.*, 1972, 469, 499—500.
57. LUDIN H. P. — *Europ. Neurol.*, 1969, 2, 340—347.
58. LUFT R., IKKOS D., PALMIERI G., ERNSTER L., AFYELIUS B. — *J. Clin. Invest.*, 1962, 41, 1 176—1 804.
59. MALLETTE L. E., PATTEN B. M., ENGEL W. K. — *Ann. intern. Med.*, 1975, 82, 474—483.
60. MARSDEN G. D., MEADOWS J. C. — *J. Physiol.*, 1970, 207, 429—448.
61. MASTAGLIA F. L., McCOLLUM J. P. K., LARSON P. F., HUDGSON P. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1970, 33, 111—120.
62. McCORMICK D., ALLEN J. V., HURWITZ L. J. — *Lancet*, 1971, 1, 85—86.
63. McFADZEAN A. J. S., YEUNG R. — *Brit. med. J.*, 1967, 1, 451—455.
64. MUNRO S. D., RENSCHLER H., WILSON G. M. — *Metabolism*, 1958, 7, 124—132.
65. MÜLLER R., KUGELBERG E. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1959, 22, 314—319.
66. NAJJAR S. S., NACHMAN S. — *J. Pediat.*, 1965, 66, 901—908.
67. NAMIKAWA M. — *J. med. Soc. Toho*, 1970, 17, 50—59.
68. NICKEL S. N., FRAME B. — în: Current concepts in hypothyroidism, Pergamon Press, London, 1963.

Scanned with OKEN Scanner

106. STOCKER W. W., SAMAHA F., DEGROOT L. J. — *Amer. J. Med.*, 1968, 44, 900—909.
107. TAKAMORI M., GUTMANN L., SHANE R. S. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1971, 25, 535—546.
108. TAPLEY D. F. — *Mayo Clin. Proc.*, 1964, 39, 626—636.
109. VICALE C. T. — *Trans. Amer. neurol. Ass.*, 1949, 74, 143—147.
110. VIGNOS P. J., GREENE R. — *J. Lab. clin. Med.*, 1973, 81, 365—378.
111. WAAL-MANNING H. J. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, 10, 199—205.
112. WALDENSTEIN S. S., BRENSKY D., SCHRIFTER H. B., OESTER G. T. — *Arch. intern. Med.*, 1958, 101, 97—102.
113. WALSH G., DeVIVO D., OLSON D. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1971, 24, 83—93.
114. WEISSBEIN A. S., LAWSON J. D. — *J. clin. Endocr.*, 1960, 20, 429—435.
115. WHITFIELD A. G. W., HUDSON W. A. — *Quart. J. Med.*, 1961, 30, 257—267.
116. WILSON J., WALTON J. N. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1959, 22, 320—324.
117. ZAIMIS E., METAXA N., HAVARD C. W. H., CAMPBELL E. D. R. — In: Research in muscular dystrophy, Ed. Pitman Medical Co Ltd., London, 1965, p. 301.
118. ZAIMIS E., PAPADAKI L., KAKARIS S., MATHEW M., ASH A. S. F., LARBI E., PARADELIS A. — Research in muscular dystrophy (Edited by Membres of the Research Committee of the Muscular Dystrophy Group), Ed. Pitman Medical Co. Ltd., London, 1968, p. 395.

Scanned with OKEN Scanner

11

VARIA

Raţiunea existenţei capitolului Varia este dictată de faptul că afecţiunile incluse prezintă multiple incompatibilităţi de ordin nosologic, genetic sau metabolic, situaţie care nu permite încadrarea lor în nici una din marile categorii nosologice, deşi, prin una sau chiar mai multe trăsături, fiecare ar putea fi, dacă nu inclusă, cel puţin ataşată, uneia sau mai multora dintre categoriile nosologice esenţiale.

11.1. Sindromul artrogripotic

Artrogripoza multiplă congenitală (AMC) este un complex simptomatic fenotipic caracterizat prin blocări articulare, diverse aspecte dismorfice, condiţionate de un substrat lezional variat. Această definiţie este suficientă pentru a justifica termenul de sindrom. De fapt, în literatură s-au propus formule nominative variate de la „miodistrofia fetală deformantă“ (95), pînă la cel de „artrogripoză“, (130) care s-a impus mai mult pentru „farmecul său fonetic“ (87).

Simptomatologia clinică. Aspectul fenotipic este foarte caracteristic, copilul avînd o alură rigidă, de Pinocchio, prin interesarea simultană a articulaţiilor (blocaje), musculaturii (amiotrofii) şi tegumentelor.

Diagnosticul este posibil *antepartum,* atît prin metode radiologice (10, 39), cît şi prin apariţia tardivă a mişcărilor fetale (69) sau absenţa acestora.

— Leziunile cutanate constau din infiltrarea ţesutului subcutanat, care are un aspect cartonat, sau din contră, din atrofie dermică. Sînt frapante palmurile axilare sau interdigitale, unice sau multiple, *pterigium coli, cutix laxa* (8, 9, 108).

— Gripozele articulare sînt distribuite la orice nivel, nu neapărat simetrice, determinînd o semianchiloză în flexie, rapoartele suprafeţelor intraarticulare nu se modifică. Articulaţiile mici (intervertebrale, temporomandibulare) sînt excepţional interesate (35, 50, 67, 89, 104). Articulaţiile interesate sînt indolore (5, 52, 78, 83, 89, 134).

— Amiotrofiile sînt constante dar de intensitate variabilă şi asi-

metrice, de obicei adiacente articulației gripotice (42, 67, 71, 107, 119). Rareori este afectată musculatura gîtului cu cap balant (67), sau a feței cu oligomimie consecutivă (77, 79, 90) și chiat ptoză palpebrală (136).

— Dismorfismul este uneori foarte pregnant: polidactilie (14), sindactilie (79), picior strimb (101, 124) și absența plicilor de flexiune, bose frontale proeminente, hidro- sau din contră microcefalie (48), hipertelorism (78, 94), angioame sau *naevus flameus* (136), agenezii musculare (42, 136), osteogeneză imperfectă, disostoze variate (30, 42, 46, 56, 64, 94, 136), criptorhidia (19, 89, 136, 137).

— Alte simptome. Diminuarea sau abolirea ROT trebuie interpretată în contextul blocărilor articulare. S-a descris paralizia facială periferică și ptoză palpebrală bilaterală (67, 71, 136, 137).

EMG a pus în evidență cîteva aspecte interesante.

Examenul electric este destul de tranșant în ceea ce privește caracterul miogen sau neurogen al cazului.

Există o evidentă discordanță între traseul EMG și rezultatele testării musculare (24).

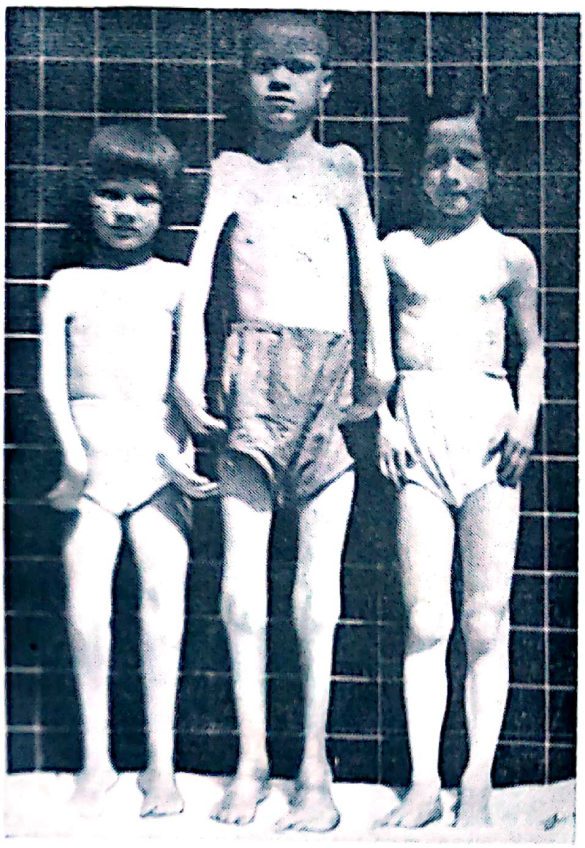


Fig. 11.1. — Sindrom artrogripotic. Gripoze articulare multiple.

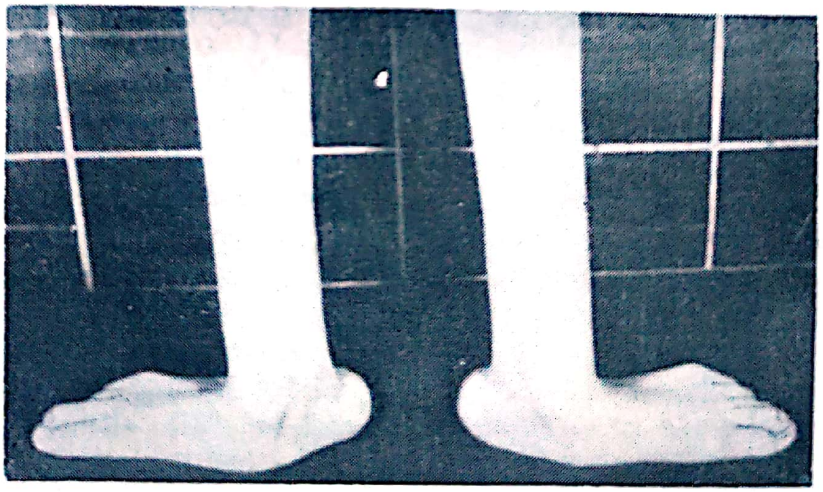


Fig. 11.2. — Sindrom artrogripotic. Poziție vicioasă a picioarelor prin gripoza articulațiilor tibio-tarsiene. Amiotrofii. Pinten achilian din țesut moale.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori, traseele EMG sînt foarte tranşante (15, 78, 136), alteori se prezintă normale, sau în fine nu sînt informative datorită silenţiului electric (47, 84, 85, 111, 129). Traseele au în general un caracter static care confirmă stabilizarea procesului muscular.

Morfopatologia musculară. Contrar aparenţelor, AMC este o boală musculară, leziunile articulare fiind tardive şi secundare. Biopsia musculară este cea care certifică existenţa celor două tipuri de AMC, neurogen şi miogen (68).

Leziunile neurogene, demonstrate pentru prima oară de Scarzella (1933), sînt destul de caracteristice. Fibrele sînt foarte mici (2—3 μ) uniform atrofice cu nuclei numeroşi picnotici şi centrali (9, 33, 79, 95), simulînd uneori miotuburi (111). Topografia fasciculară a leziunilor este însă rareori vizibilă (21, 66, 109). Leziunile sînt frecvent limitate numai la antagonistul muşchiului care menţine poziţia vicioasă (2).

Colagenul manifestă o proliferare exuberantă, unii autori (29, 49) considerînd-o leziunea primitivă.

Un fapt interesant este abundenţa fusurilor neuromusculare integre chiar într-un muşchi total compromis (81, 111, 136).

În cazurile autopsiate se observă constant o depopulare neuronală a cornului anterior (2, 41, 111, 118, 136), neutronii restanţi prezentînd leziuni variate de tipul vacuolizărilor, cromatolizei şi atrofiei corpului celular (2, 10, 21, 41, 111, 136).

Reacţia glială este uneori foarte evidentă fiind vorba de proliferare micro- şi astroglială (32).

Leziunile supraspinale au fost consemnate intermitent: microgirie (41), hidrocefalie (30, 42, 121), agenezia corpului calos şi a vermisului (49), glioză pontopedunculară (81, 122).

Uneori s-au observat demielinizări ale tractului corticospinal (41, 71). Nervii periferici sînt în general normali (122), în mod sporadic semnalîndu-se demielinizări segmentare în sciatic şi plexul brahial (41, 54, 71). PNM nu este modificată (71).

Din punct de vedere histochimic şi ultrastructural se confirmă efectul nespecific al denervării embrionare, imaturităţii şi reinervării defectuoase (54).

Leziunile musculare primitive au fost descrise în cazuri în care examenul rahisului a furnizat relaţii normale (9, 49, 65, 78, 122). Fibrele musculare sînt foarte eterogene dimensional (43, 95, 104), hipertrofia fiind evidentă la unele elemente, pe fondul unei atrofii indiscriminate (43, 104). Fibrele musculare sînt uneori scurte, constituite doar din 80—90 sarcomere (104), nucleii sînt hiperplazici, numeroşi şi axializaţi: reacţia conjunctivă interstiţială evidentă, iar inervaţia terminală normală.

Etiopatogeneza. Este evident că AMC constituie expresia fenotipică a două mecanisme distincte: unul primitiv muscular, cel de-al doilea secundar denervativ.

Mecanismul intrinsec muscular este controversat, unii considerînd primitivă leziunea materialului contractil (9, 104), alţii (49, 59) localizînd în ţesutul conjunctiv defectul metabolic primitiv, constînd într-o sinteză preferenţială de colagen în detrimentul proteinelor contractile (59).

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul denervativ a putut fi numai parţial confirmat printr-un model experimental de artrogripoză, fără leziuni musculare, realizat prin curarizare cronică a embrionului de pasăre (33).

AMC este considerată o embriopatie (121), factorul patogen îşi exercită efectul într-un stadiu ontogenetic foarte precoce (49), oricum în primele 20 de săptămîni, vizînd două dintre foiţele embrionare — ectodermul şi mezodermul —, rezultînd varianta neurogenă şi respectiv miogenă a sindromului.

Implicaţiile genetice în determinismul AMC sînt încă de domeniul ipotezelor. Nu mai mult de 100 din cele 700 de cazuri publicate au un caracter familial. Analiza acestei cazuistici sugerează existenţa unei gene mutante pleiomorfe cu expresivitate variabilă şi mare penetranţă, autosomal dominantă (31, 106); expresivitatea incompletă rezultă din numeroasele forme fruste, iar incidenţa mare a cazurilor sporadice argumentează în favoarea unei rate mutaţionale înalte (12). Polimorfismul fenotipic intrafamilial este un alt argument în favoarea expresivităţii variabile (9, 104).

Pearson şi Fowler (1963) admit un determinism genetic numai formei miogene, care a şi fost denumită mezenchimopatie disgenetică (121).

Deşi unele simptome dismorfice comune artrogripozei sînt consecinţa unor anomalii cromozomiale bine precizate, nu s-au semnalat asemenea anomalii în nici unul dintre cazurile AMC examinate (13, 79, 136). Astfel, *pterigium coli* evocă status Bonnevie-Ullrich (127), pentru care s-a demonstrat anomalia XO (17, 27); pe de altă parte, într-un caz de trisomie 18 (108) şi cîteva cazuri de trisomie 21 (28, 30, 94) s-au semnalat fenomene artrogripotice.

Aspectele artrogripotice prezente la animale (curcan) se transmit dominant (116).

11.2. Sindromul „omului rigid"

Moersch şi Woltman (1956) au descris un tablou clinic straniu caracterizat prin rigiditatea musculară variabilă dar progresivă şi spasme musculare dureroase.

Afecţiunea este mai frecventă la adulţii de vîrstă medie. Primele simptome constau din rigiditatea musculară, interesînd iniţial grupe izolate de muşchi, predominant pe cei axiali (44, 91), alteori, semnul premonitor este reprezentat de crampele dureroase (20). Tabloul clinic se constituie treptat prin interesarea muşchilor centurilor şi ai membrelor, simetric, rigiditatea devenind permanentă; pe fondul hipertoniei survin crampe violente a căror declanşare este favorizată de emoţii, zgomot, frig, palpare sau mobilizare. Contractura este uneori atît de puternică încît induce poziţii vicioase (*varus equin*, mînă de mamoş). La unii pacienţi s-a descris contractura muşchilor respiratori cu dificultăţi considerabile de ventilaţie.

Contractura dispare în somn şi în anestezia generală (110), sub ra-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXVI

Diagnosticul diferenţial al sindromului „omului rigid" [după (92)] „stiff — man"

	Sindromul omului rigid („Stiff-man Syndrome"; Spindle myotonia) (96)	Neuromiotonia (Sindrom Isaacs) (60)	*Sindroame neurogene* Tetanus	Miotonia congenita	*Sindroame miogene* Miozita fibroasă generalizată (141)
EMG Activitate „spontană"	Activitate repetitivă susţinută	Activitate ritmică de tip triplet, multiplet	Potenţiale UM	Salve miotonice	Silenţiu electric
Interval de silenţiu electric	Prezent	Absent	Absent sau scurtat	Prezent	Prezent
Relaxare musculară					
Anestezie	+	∅	(+)	+	∅
Blocaj prin anestezie	+	∅∅	+	+	∅
Curară	+	++	+	+ (EMG — descărcare de fibră unică)	∅∅
Diazepam	++	∅	(+)	(+)	∅
Difenilhidantoina sau dibenzazepina	∅	++	∅	+	∅
Novocamid	∅	∅	∅	++	∅

Relaxare musculară: uşoară (+); bună +; foarte bună ++; discretă ∅; schiţată ∅∅

hianestezie (140), se ameliorează după infiltraţie procainică a nervului (44), curarizare cu d-tubocurarină (20, 132) şi succinilcolină (140). Diazepamul este extrem de eficient.

EMG relevă o activitate bioelectrică continuă cu parametrii PUM normali (55, 96, 135).

Biopsiile musculare sînt normale (34, 44, 99, 110, 135).

În cîteva observaţii s-a depistat existenţa unor compuşi reductori în urină (6, 96, 110), iar alteori unele anomalii de reglare glicemică (55, 132).

Diagnosticul este sugestiv, dar spasmele trebuie diferenţiate de cele produse de mielopatii, de spasmul de torsiune, glicogenoza McArdle şi tetania. Caracterul funcţional al simptomatologiei trebuie avut întotdeauna în vedere.

Patogeneza acestui sindrom este obscură, incriminîndu-se o hiperactivitate a sistemului motor γ, poate iniţiat de centrii supraspinali. În acest sens, modificările de tip encefalomielitic, semnalate la examenul morfologic al trunchiului cerebral şi al măduvei (72, 86), constituie argumente redutabile.

Scanned with OKEN Scanner

11.3. Tumorile muşchiului striat

Tumorile primitive ale muşchiului striat ca şi cele metastatice sînt rare.

11.3.1. Tumorile primitive

11.3.1.1. Rabdomiomul

Rabdomiomul este o tumoare rară, solitară sau multiplă, difuză sau circumscrisă.

Rabdomionul tip adult. În ciuda denumirii poate apărea la orice vîrstă, fiind de obicei localizat în zona faringolaringiană (100). Este o tumoare lobulată, de culoare galbenă-maronie. Aspectul histologic este particular: celulele constitutive sînt rotunde sau poligonale, mari, cu citoplasmă eozinofilă, grosolan vacuolizată; miofibrilele, cînd sînt prezente, menţin doar segmentar striaţiile transversale.

Confuzia diagnostică cu mioblastomul, care nu este de fapt o tumoare musculară, nu este posibilă (97).

Toate cazurile cunoscute au fost benigne (37, 38, 100).

Rabdomiomul tip fetal este frecvent localizat la cap sau gît, în special retroauricular şi excepţional a fost descris la vulvă şi vagin. Se compune din celule musculare striate nediferenţiate, haotic amestecate cu celule mici de origine nedeterminată. Trebuie diferenţiat de rabdomiosarcomul embrionar. Prezenţa metastazelor este un indice de malignitate.

Rabdomiomul cardiac este o tumoare congenitală cu manifestări clinice înainte de vîrsta de trei ani, deşi se cunosc şi cazuri la adult. Se prezintă ca nişte noduli gri-albicioşi plasaţi pe septul interventricular.

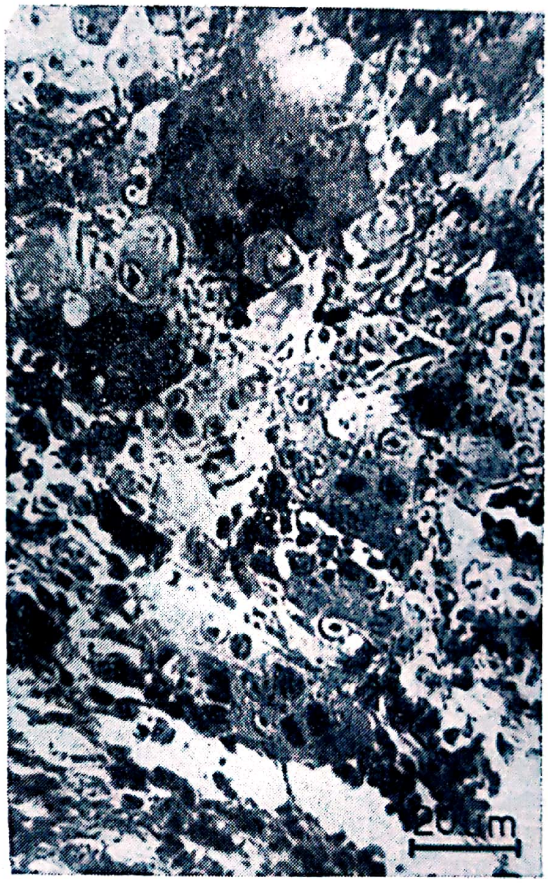


Fig. 11.3. — Tumoare musculară. Rabdomiom.

Histologic se compune din celule spongioase conţinînd cantităţi excesive de glicogen. Mulţi consideră această tumoare un hamartom, deoarece aproximativ 50% din pacienţi au scleroză tuberoasă (128); alţii o califică ca forma localizată a bolii Von Gierke.

Scanned with OKEN Scanner

11.3.1.2. Rabdomiosarcomul

Rabdomiosarcomul este o tumoare foarte malignă a mușchiului. Horn și Enterline (1958) disting patru tipuri:

Tipul pleiomorf (131) care se dezvoltă după vîrsta de 50 de ani sub forma unor tumori profunde imobile, în sau între masele musculare. Tumoarea nu este radiosensibilă și se pretează numai la extirpare radicală (102). Nici în acest tip și nici în celelalte, metastazarea nu se face pe cale limfatică ci venoasă, în special în plămîn.

Histologic tumoarea este constituită din patru tipuri celulare distincte: celule elongate, celule în rachetă, celule cu granulații acidofile și celule plexiforme gigante. Histiocitomul fibros atipic din miozita proliferativă poate fi confundat cu rabdomiosarcomul.

Tipul alveolar (37, 117) apare la orice vîrstă, dar mai frecvent la vîrsta medie. Sediul tumorii este de obicei musculatura membrelor. Tendința de metastazare este importantă.

Celulele sînt alungite, uniforme cu terminații laminate și citoplasma granulară; miofibrilele sînt segmentar striate. Se poate confunda cu limfomul malign, adenocarcinomul și sarcomul alveolar.

Tipul botrioid și (4) tipul embrionar, identice morfologic, diferite doar prin localizare. Apar la orice vîrstă, mai frecvent la preșcolari, localizîndu-se în regiunea vaginală, peritesticulară și uneori la cap și gît (tipul botrioid) și la orbită, urechea internă, mușchii feței și ai gîtului (tipul embrionar) este cel mai malign neoplasm al orbitei la copil.

Tumoarea este edematoasă translucidă, cu aspect polipoid, fiind formată din țesut mezodermic nediferențiat. Histologic se disting elemente fuziforme bipolare, eozinofile și celulele rotunde. Striațiile transversale sînt dificil de observat. La periferia tumorii, celulele apar mai diferențiate. Metastazarea osoasă și pulmonară este frecventă, dar tratamentul chirurgical prompt o previne. Grupul embrionar este radio- și chimiosensibil (actinomicină D vincristină, ciclofosfamidă).

11.3.1.3. Tumori cu componentă rabdomioblastică

Tumorile cu componentă rabdomioblastică sînt tumori mixte, de obicei cu aspect polipoid care apar la femei după menopauză, în special cu localizare genitală.

Rabdomioblastele apar ocazional în meduloblastoame, meduloepitelioame și anumite chteratoame (142).

Mioblastoamele cu celule granulare sînt tumori rare, de obicei ale limbii. Și mai puțin comună este apariția mioblastelor în tumorile maligne ale nervilor periferici sau în boala Recklinghausen („triton tumour").

11.3.2. Sindroame musculare paraneoplazice

Sindroamele musculare paraneoplazice (polimiozită, sindromul Eaton-Lambert, neuropatia) au fost tratate la capitolele respective.

11.3.3. Tumorile metastazice

Tumorile metastatice au fost considerate rare (139). Totuși examenul histologic a 38 de cazuri neselecționate, decedate prin tumori, a pus în evidență metastazări musculare în șase cazuri (103).

Scanned with OKEN Scanner

11.3.4. Afectarea musculară în sindromul carcinoid

Afectarea musculară în sindromul carcinoid a fost descrisă recent (133). Tabloul clinic este de miopatie, iar histologic se observă atrofie selectivă T_2 cu preponderenţă T_1.

Întreaga simptomatologie s-a atribuit în mod speculativ excesului de serotonină circulantă.

11.4. Hiperpirexia malignă

Hiperpirexia malignă este un sindrom dramatic care survine la indivizii susceptibili după anestezie. Simptomatologia se instalează brusc cu creşterea rapidă a temperaturii pînă la 44°, acompaniată de rigiditate musculară, tahicardie, tahipnee, cianoză şi acidoză (58, 61, 70, 73). Numai 30% din pacienţi supravieţuiesc. Cel mai frecvent afectaţi sînt copiii şi tinerii.

Predispoziţia la hiperpirexie pare să constituie un caracter autosomal dominant.

Sindromul se asociază frecvent cu alte miopatii. Într-un studiu pe 18 familii au fost delimitate trei asocieri frecvente: un grup de pacienţi cu o suferinţă miopatică dominantă, al doilea grup cu miotonie congenita şi în fine al treilea grup format din cinci băieţi cu miopatie congenitală progresivă, statură mică, criptorhidie, toate autosomal recesive (73 a). Valorile CFK serice sînt uneori crescute (16).

Studiul morfologic al muşchiului a pus în evidenţă modificări focale ale benzii Z şi ale RS (62, 63, 125).

Biochimie patologică. Muşchiul indivizilor afectaţi manifestă o hipersensibilitate la cofeină, contractura indusă de această substanţă fiind mai intensă şi mai prelungită (22, 69), Ca-*uptake* microzomal este inhibat de halotan (23), substanţă care a provocat cele mai frecvente accidente hiperpirexice. La un pacient în criză, atît Ca-*uptake*, cît şi ATP-aza sarcoreticulară erau inhibate, iar valorile se normalizau după reechilibrarea termică a bolnavului (22).

Se presupune că halotanul induce modificări funcţionale la nivelul membranei RS, care au ca efect reducerea capacităţii pompei de Ca^{++} sarcoreticulare; în aceste condiţii, Ca creşte intracelular avînd, pe de o parte, un efect contracturant, care explică rigiditatea, iar pe de altă parte, un efect decuplant al fosforilării oxidative, care produce hiperpirexia (114, 115).

Procaina inhibă eliberarea Ca^{++} indusă de cofeină, dar la concentraţii care pot afecta negativ corpul.

Nu se cunosc încă metode sigure de depistare a persoanelor susceptibile.

11.5. Mioglobinuriile

Mioglobinuria indică o leziune musculară acută avertizînd că leziunea renală, dacă nu există, poate apare. Deşi rară, mioglobinuria este condiţionată de numeroşi factori (120).

Mioglobinuriile se pot clasifica în două categorii:

Scanned with OKEN Scanner

secundare:
— ischemice și traumatice
— toxice
— metabolice
(glicogenoza McArdle)
— inflamatorii
(polimiozita);
idiopatice

Indiferent de cauzalitate, mioglobina nu este molecular modificată.

11.5.1. Mioglobinuriile secundare

11.5.1.1. Mioglobinurii ischemice și traumatice

O ischemie masivă, prelungită, a mușchilor indiferent de cauză, duce la necroză extensivă, mioglobinurie și afectare renală (25). Sindromul s-a observat cel mai frecvent în timpul raidurilor aeriene, în urma leziunilor de strivire produse prin îngropare sub dărîmături (25, 26).

Necroze musculare ischemice localizate, asociate cu mioglobinurii, apar în cazurile severe de sindrom tibial anterior și la subiecții neantrenați supuși unui efort fizic violent, ele fiind datorate comprimării din compartimentul fascial inextensibil (36, 45).

În limita acestui cadru se situează și mioglobinuriile din convulsii și electrocutări (40), ca și cele care apar în cursul infarctului miocardic (74).

11.5.1.2. Mioglobinurii toxice

Mioglobinurii toxice se notează în alcoolism (51, 57, 98), intoxicații cu barbiturice și oxid de carbon, precum și în timpul anesteziei cu halotan-succinilcolină (3, 105).

În boala Haff, ingerarea de pește constituie aparent cauza formei epidemice de mioglobinurie, care afectează și animalele domestice din nord-estul Europei. Tabloul clinic este asemănător cu cel întîlnit în alte tipuri severe de mioglobinurie paroxistică. La malaiezii mușcați de șarpele de mare Enhydrina Schistosa (112) apar dureri musculare, paralizii flasce, trismus și mioglobinurie.

11.5.1.3. Mioglobinurii metabolice

Apar în glicogenozele consecutive absenței miofosforilazei, fosfofructochinazei și celei produse prin glicoliza anormală (82), sau în contextul unei tulburări metabolice mai mult sau mai puțin generalizate: acidoza diabetică și hipokaliemia.

11.5.1.4. Mioglobinurii inflamatorii

Prezența mioglobinei în urină se observă în formele fulminante de polimiozită (138). Au fost descrise cazuri cu sindroame amiotrofice (1, 75, 93) și sindroame miotonice (53) acompaniate de mioglobinurie.

11.5.2. Mioglobinuriile idiopatice

Bolile grupate sub acest nume sînt caracterizate prin dureri musculare paroxistice intense, sincopale, deficit de forță musculară, deficit motor și apariția mioglobinei în urină, în decurs de cîteva ore, pentru a dispare la fel de prompt. În intervalul dintre crize subiecții sînt normali, dar atacurile recurente pot produce deficit de forță și deficit motor permanente (18, 126). În formele severe, se instalează leziuni grave cu anurie, uremie, insuficien-

Scanned with OKEN Scanner

ţă circulatorie, insuficienţă respiratorie, hipokaliemie, uneori letale.

Au fost diferenţiate două tipuri principale în funcţie de factorul declanşant — efortul (76):

— *Tipul I* apare predominant la sexul masculin, între pubertate şi 25 de ani (11, 88). Simptomele se prezintă în timpul sau imediat după un efort fizic (80). Intensitatea mioglobinuriei nu este întotdeauna paralelă cu celelalte semne şi simptome clinice.

— *Tipul II.* Primul atac este datat de obicei în copilărie, asociindu-se frecvent cu o infecţie acută. Atacurile tind să fie tot mai severe, cu febră şi leucocitoză şi tot mai frecvent urmate de uremie. Deşi apar la intervale mai mari decît în primul tip, mortalitatea este mai crescută.

Rolul factorilor genetici este sugerat de cîteva observaţii (1, 51, 93), dar majoritatea cazurilor sînt sporadice (113).

11.6. Mialgia epidemică (pleurodinie; boala Bornholm)

Prima descriere clinică a acestei boli a fost făcută în literatura norvegiană de către Daae şi Homann (1872), citat după (139). În prezent este unanim recunoscut că virusurile *Coxsackie* grupul B produc tabloul clinic caracterizat prin cefalee, febră, durere la baza toracelui şi durere abdominală acompaniată de mişcări respiratorii dificile, frecătură pleurală şi hiperestezie.

Focare necrotice şi inflamatorii similare cu cele întîlnite în muşchii şoarecelui infectat s-au descris în cîteva piese biopsice din cazurile umane. Boala este de scurtă durată; principalul interes clinic este legat de apariţia epidemică şi diferenţierea de alte afecţiuni inflamatorii şi pleurale atunci cînd apare endemic.

Bibliografie

1. ACHESON D., MacHPINE D. — *Lancet*, 1953, 2, 372—375.
2. ADAMS R. D., DENNY-BROWN D. E., PEARSON C. M., — Disease of muscle, Hoeber Medical Books, New York, 1962, p. 310—318.
3. AIRAKSINEN M. M., TAMMISTO T. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1966, 7, 583.
4. AMICK L. D., JOHNSON W. W., SMITH H. L. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1967, 16, 512—523.
5. ANKERHOLD J. — *Münch. Med. Wschr.*, 1970, 112, 1—20.
6. ASHER R. — *Brit. med. J.*, 1958, 1, 265—266.
7. BACH CH., MAROTEAUX P., SCHAEFFER PH., BITAN A., CRUMIERE C. — *Arch. Franc. Pédiat.*, 1967, 24, 23—33.
8. BAKWIN H., YAO A. — *Indian J. Child. Hlth.*, 1962, 11, 421—423.
9. BANKER B. Q., VICTOR M., ADAMS R. D. — *Brain*, 1957, 80, 319—334.
10. BARGETON E., NEZELOF C., GURAN P., JOB J. C. — *Rev. Neurol.*, 1961, 104, 479—489.
11. BATTIN J. J. — *These*, Bordeaux, 1961, p. 218.
12. BECKER P. E. — *Humagenetik*, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg — New York, 1966, pp. 343—347.

Scanned with OKEN Scanner

13. BECKMANN R., SUTTERLE H., MOLBERT E. — *Z. Kinderheilk.*, 1964, 91, 24—35.
14. BENE J. M., SUFLERI-BOLOGA E. — *Neurol. Psychiat. Neurochir.*, 1964, 9, 439—446.
15. BENEDETTI G. B., GARCIA M., PARMA M., SACCO G. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1962, 22, 148—149.
16. BERNHARDT D., SCHILLER H. — *Anaesthesist*, 1973, 22, 367—372.
17. BOUCHIER I. A. — *South Afr. Med. J.*, 1959, 33, 140.
18. BOWDEN D. H., FRASER D., JACKSON S. A., MALKER N. F. — *Medicine*, 1956, 35, 335.
19. BÖWING B., ROTT H. D., SCHWANITZ G. — *Z. Kinderheilk.*, 1969, 107, 252—259.
20. BRAGE D. — *Rev. Clin. Espan.*, 1959, 72, 30—32.
21. BRANDT S. — *Acta paediat.*, 1947, 34, 365—381.
22. BRITT B. A., KALOW W., GORDON A., HUMPHREY N. G., REWCASTLE N. B.— *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 1973, 20, 431—467.
23. BRITT B. A. — *New Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1 140—1 142.
24. BUCHTHAL F., ROSENFALCK P. — In: Muscular dystrophy in man and animals (G. H. Bourne, N. Golars, editori), S. Karger, Basel, 1963, pp. 237—238.
25. BYWATERS E. G. L., DELORY G. E., BIMINGTON C., SMILES J. — *Biochem. J.* 1941, 35, 1 164—1 168.
26. BYWATERS E. G. L., STEAD S. K. — *Clin. Sci.*, 1945, 5, 195—209.
27. CHRISTIAENS L., LAUDE M., FONTAINE G. — *Ann. Pediat.*, 1961, 8, 582—595.
28. COOK L. — *Arch. Dis. Child.*, 1936, 11, 261.
29. CORDIER J., LÖWENTHAL A., RADERMECKER M. A., Van BOGAERT L. — *Acta neurol., belg., 1952*, 52, 422—432.
30. COUTEL Y., TOULOUSE R. — *Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. franç.*, 1955, 7, 574.
31. DONNA L., DAEHTL B., LAYZER R. B., EPSTEIN CH. J. — *Neurology (Minneap.)*, 1974, 24, 55—60.
32. DRACHMAN D. B., BANKER B. O. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1961, 5, 77—93.
33. DRACHMAN D. B., COULOMBRE A. — *Lancet*, 1962, 2, 523—526.
34. DRECHSLER B., NEVSIMAL O., SUTA M., TUNACEK T. — Proceed. Sth. Int. Cong. of Neurol., Viene, 1965, 11, 403—406.
35. EK J. I. — *Acta paediat*, 1958, 47, 302—316.
36. ELEK S. D. — *Brit. med. J.*, 1953, 4 835, 533—536.
37. ENTERLINE H. T., HORN R. — — *Amer. J. Clin. Path.*, 1958, 29, 356—366.
38. ENTERLINE H. T. — *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 1975, 5, 468—474.
39. EPSTEIN B. — *Radiology*, 1961, 77, 108—110.
40. FISCHER H., ROSSIER P. H. — — *Helv. med. Acta*, 1947, 14, 212.
41. FOWLER M. — *Arch. Dis. Child.*, 1959, 34, 505—510.
42. FRISCHKNECHT W., BIANCHI L., PILLERI G. — *Helv. paediat. Acta*, 1960, 15, 259—279.
43. GILMOUR J. R. — *J. Path. Bact.*, 1946, 58, 675—685.
44. GORDON F. F., JANUSKA D. M., KAUFMAN L. — *Amer. J. Med.*, 1967, 42, 582—599.
45. GREENBERG J., ARNESON L. — *Neurology (Minneap.)*, 1967, 17, 216—222.
46. GRENIER B., LAUGIER J., SOUTOUL J., DESBUQUOIS G. — *Ann. Pediat.*, 1969, 16, 182—186.
47. GROSSIORD A., HELD J. P., BECZADIAN-KNATCHATRIAN V., RAVERDY E. — *Rev. Neurol.*, 1958, 98, 263—270.
48. GUERIN J. C. — These, Lyon, 1962, p. 41.
49. HARIGA J. LOWENTHAL A., GUAZZI G. — *Acta neurol., belg.*, 1963, 63, 766—793.
50. HARRIMAN D. G. F., SUMNER D. W., ELLIS F. R. — *Quart. J. Med.*, 1973, 42, 639—664.
51. HED R. — *Acta med. scand.*, 1955, 151, 13—105.
52. HEYWOOD L. M., RICH A. — *Proc. nat. Acad. Sci. Wash.*, 1968, 59, 590—597.
53. HIPP H. R., SCHUKERS C. F. — *Ann. int. Med.*, 1955, 42, 197—200.
54. HOOSHMAND J., MARTINEZ A. J., ROSENBLUM J. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1971, 24, 561—572.
55. HOWARD F. M. — *Proc. Mayo Clin.*, 1963, 38, 203—212.
56. HUSSELS I., BERNHEIM C. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1968, 98, 682—688.

Scanned with OKEN Scanner

12

GENETICA AFECŢIUNILOR UNITĂŢII MOTORII

Deşi modificările moleculare care determină majoritatea afecţiunilor UM rămîn, cu rare excepţii, necunoscute, există informaţii suficiente pentru a le caracteriza din punct de vedere al geneticii mendeliene. Majoritatea acestor afecţiuni se transmit de maniera caracterelor monofactoriale.

Identificarea caracterului simplu mendelian al genelor care regizează apariţia afecţiunilor UM are o dublă semnificaţie: din punct de vedere euristic, indică existenţa unui defect unic ca factor patogenic în fiecare dintre aceste afecţiuni; din punct de vedere practic, permite calcularea exactă a riscului de recurenţă creînd implicit premisele consultului genetic pertinent.

Factorii genetici determină anumite caractere funciare ale fibrei musculare (viteza de contracţie, timpul de relaxare, rezistenţa la efort, structura secundară a proteinelor contractile); un caracter particular al muşchiului scheletic este ineditul heritabilităţii sale, controlată de factorul neural, care modulează caracterele predeterminate de mecanismele genice.

Analiza complexă a geneticii unei populaţii relevă constant incidenţa impresionantă a bolilor musculare. Estimativ, prevalenţa lor este de cel puţin 1 : 1 000, dintre care nu mai mult de 20% sînt mutaţii noi (36). În acest context, aceste afecţiuni sînt prognosticabile, deci prevenibile, încetînd să mai constituie o fatalitate tragică.

Tabelul XXVII

Niveluri de expresivitate în patologia UM

Nivel de expresivitate	Exemplificare
Fenotipic	Miotonii
Genotipic	DMP X-recesivă Duchenne
(cromozomal)	DMP X-recesivă Becker-Kiener
Leziune biochimică secundară (tezaurizare de metaboliţi normali sau patologici)	Miopatia cu glicozamino (sialo) glicani
Leziune biochimică primitivă (enzimopatie)	Absenţa miofosforilazei — glicogenoza V McArdle
Eveniment mutaţional multifactorial	Miopatia centronucleară/miotubulară, *central core disease*.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXVIII

Parametrii genetici ai principalelor categorii nosologice ale patologiei unității motorii (după Morton, Chung și Peters, 1963 completate) ($\times 10^{-6}$)

Geno-tip / Feno-	Incidența	Prevalența	Rata mutațională	Total cazuri în România §	Cauzistica centrului Vîlcele &
DMP X-recesive					
Duchenne	259	59	105*	1 300	579
Becker-Kiener	27,9	6,6	12	140	52
Fenotip Duchenne autosomal recesiv	—	—	—	—	56
DMP facioscapulohumerală (dominantă+sporadică)	9,2	5,6	50	120	83
DMP de centură (recesivă+sporadică)	46,8	14,2	31	300	208
Miotonii: Steiner (dominant)					
Thomsen (dominant+recesiv)	1 200	50	16	1 100	110
Amiotrofii spinale progresive	—	50	variabilă	1 100	268

§ Date estimative calculate în funcție de valorile prevalenței.
& Cazuri investigate în perioada 1965—1976 în Spitalul de patologie neuromusculară, Vîlcele
* Determinări directe (Radu și Sárközi, 1978): 8, 39.

12.1. Distrofiile musculare progresive

12.1.1. DMP X-recesivă Duchenne

Caracterul X-recesiv al DMP Duchenne rezultă din incidența sa aproape exclusivă la sexul masculin (305) și din existența „bolii minore" la persoanele de sex feminin din familie, denumite vectoare (149). Se cunosc cazuri de copii miopatici avînd aceeași mamă, dar tați diferiți (192), sau de gemeni monovitelini, unul (118) sau ambii (239) bolnavi.

Transmisia X-recesivă a DMP Duchenne este proprie pentru 90% din cazuri (149, 198, 272, 274). Restul cazurilor sînt probabil autosomal recesive, care, deși fenotipic identice cu cazurile X-recesive, vor fi definite în acest text cu termenul generic de fenotip Duchenne; această distincție terminologică are avantajul de a le diferența de DMP X-recesivă și totodată de a face distincția de fenocopii.

DMP Duchenne este una dintre afecțiunile cele mai frecvente din genetica umană și probabil cea mai frecventă boală genetică a băiatului în prima decadă de viață.

În legătură cu genetica DMP Duchenne se impun atenției cîteva aspecte de un interes particular.

12.1.1.1. Existența sau ficțiunea formelor subclinice

Se consideră în general că gena X-recesivă a DMP posedă întotdeauna o penetranță completă (280) și indivizii de sex masculin hemizigoți prezintă boala.

Scanned with OKEN Scanner

Thomson şi colab. (1962) semnalează unele cazuri aberante: un frate normal al unei vectoare a avut un nepot de fiică afectat; mama nu a fost investigată enzimatic, dar copilul prezenta o distrofie tipică, probabil ca rezultate al unei noi mutaţii.

de provenienţă paternă („Schwellen-effekt").

Milhorat şi Goldstone (1965) cred că indivizii de sex masculin din familii cu distrofie, care prezintă valori crescute ale CFK, sînt hemi-

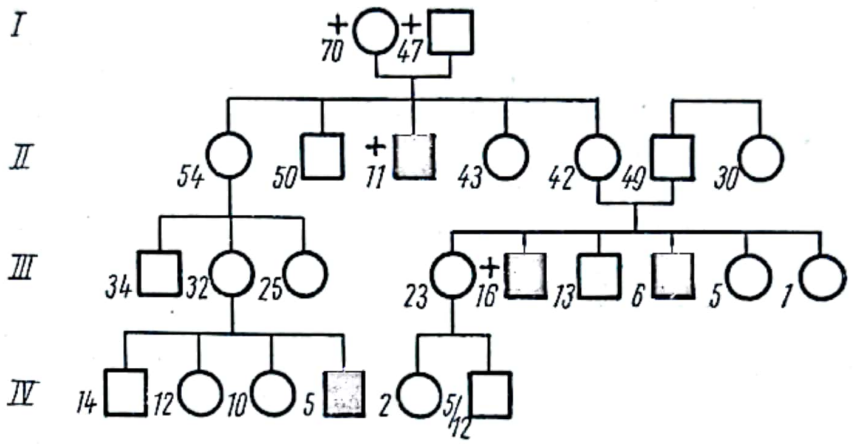


Fig. 12.1. — Mod de transmitere genetic X — recesivă (DMP Duchenne).

Într-un studiu pe 17 familii (244) s-a observat că între penetranţa calculată pentru o genă X-recesivă şi penetranţa reală, există un decalaj sensibil, pe care autorii îl atribuie existenţei a două forme genetice distincte: una tipică şi una latentă, fără expresivitate fenotipică şi cu minime modificări ale enzimogramei serice. Nu s-a depistat totuşi nici o corelaţie între valorile CFK seric şi o anumită apartenenţă genetică a indivizilor normali, comportamentul enzimei fiind corelabil doar cu gradul de dezvoltare al maselor musculare (85).

S-au raportat anomalii histologice la bărbaţi sănătoşi din familiile cu DMP Duchenne (28); autorii cred în necesitatea prezenţei unor gene adiţionale, autosomal recesive zigoţi ai variantei autosomal recesive. Ipoteza pare improbabilă din cauza benignităţii acestei forme (81) şi a faptului că enzimograma serică nu diferă de cea a formei X-recesive (85). Valori supranormale ale CPK au fost raportate la indivizi normali după activitate zilnică curentă (4, 142), tinerii şi copiii fiind enzimatic „labili".

Analizînd datele disponibile, Emery (1971) respinge ipoteza cazurilor subclinice.

12.1.1.2. Fenotipul Duchenne

Se cunosc cazuri de fenotip Duchenne la persoane de sex feminin (137, 209, 313), uneori cu o evoluţie severă comparabilă cu cea a DMP Duchenne (149).

Prezenţa fenotipului pseudohipertrofic la fete, avînd un carac-

ter X-recesiv, este teoretic posibilă în următoarele eventualități:

— Sindromul Turner cu mozaic X′O/XX. Probabilitatea este de

Fig. 12.2. — DMP fenotip Duchenne autosom recesiv.

ordinul 10^{-8}, asemenea cazuri fiind descrise (95, 148, 306).

— Genotip X′X′, homozigot pentru gena mutantă distrofică (X′) posibil în două circumstanțe:

mariajul unei vectoare X′X cu un bolnav X′Y. Probabilitatea este de ordinul 10^{-10}, ținînd cont de *fitness*, respectiv fertilitatea acestor bolnavi care nu depășește 10^{-3};

dublă mutație pe gamet în forma X′X′, probabil posibilă nu mai frecvent de 10^{-10}.

— Mozaic X′X≫XX în țesutul muscular printr-o lyonizare preferențială.

Un argument peremtoriu în favoarea lyonizării selective a cromozomului X normal a fost prezentat de Gomez și colab. (1977) care descriu o pereche de gemene monozigote, dintre care una prezenta o distrofie musculară Duchenne, iar cealaltă era vectoare ca și mama lor de altfel. În familia maternă există un unchi cu DMP Duchenne.

Există cîteva familii în care fenotipul Duchenne era prezent la ambele sexe, ceea ce, în contextul unui cariotip normal, pledează pentru recesivitatea autosomală (84, 146).

Realitatea cazurilor autosomal recesive este incontestabilă (137, 146, 149, 313). Într-o asemenea situație este previzibil un număr egal de cazuri sporadice la băieți, căci mutațiile pe un locus al cromozomului X au efecte calitative distincte la cele două sexe.

Forma recesivă autosomală reprezintă 10% din cazurile fenotipic Duchenne (81), debutul fiind mai tardiv și evoluția mai benignă. Spre deosebire de forma X-recesivă în care suma algebrică a undelor R și S în V_1 este supranormală, această valoare nu se modifică la cazurile autosom recesive (85, 268).

O situație de excepție a fost raportată de Henson și colab. (1967): DMP fenotipic de centură limitată la sexul feminin. Autorii iau în considerație următoarele posibilități:

— X-dominanță, eventualitatea în care ambele sexe ar fi egal afectate.

Scanned with OKEN Scanner

— X-dominanţă cu caracter de genă letală la bărbaţi hemizigoţi, posibilitate admisă pentru *incontinentia pigmenti* (172); raportul între femeile şi bărbaţii afectaţi estimat la 2 : 1 nu era respectat.

— Dominanţă autosomală cu expresivitate limitată la sexul feminin, considerată ipoteza cea mai plauzibilă.

12.1.1.3. Detectarea stării de vectoare

Caracterul X-recesiv al genei distrofice indică posibilitatea ca mamele şi 50% dintre surorile bolnavilor să vehiculeze gena pe unul dintre cromozomii X. Există deja suficiente date care să ateste existenţa microstigmatelor distrofice la aceste femei. O proporţie redusă dintre mamele băieţilor miopatici prezintă un relief accentuat al moleţilor.

EMG a surprins modificări de tip miogen la 10—30% din vectoare (295), o creştere a perioadei refractare absolute a fibrei musculare (51), o diminuare a teritoriului unităţii motorii (239), modificări corelabile uneori cu valorile CPK seric (159).

Modificările clinice şi EMG sînt însă inconstante şi au o incidenţă redusă, de aceea nu pot fi considerate utile într-un *screening* sistematic. Ele pot intra totuşi în joc la calcularea coeficientului ϕ, care a permis identificarea unor vectoare enzimatice normale.

Rezultate mult mai constante furnizează enzimograma serică, în special nivelul CPK (11, 113, 143, 159, 227, 236, 249, 251, 253, 254, 267, 286) şi studiile morfologice ale muşchiului. Modificările structurale musculare au un caracter focal, constînd în centralizarea nucleilor, omogenizări miofibrilare şi alte modificări nespecifice (77, 236, 239, 269). Din punct de vedere histoenzimologic, modificările sînt de ordin citoarhitectural (197, 255). La nivel ultrastructural se observă dezorganizări miofibrilare, acumulări de corpi lipidici, lipofuscină, corpi lizozomali (98, 145, 155, 159, 194) şi chiar incluziuni nucleare filamentoase (145), toate private de specificitate. În ciuda lipsei de specificitate a acestor leziuni (89), contextul genetic în care apar le conferă o semnificaţie diagnostică.

S-a convenit (83) asupra clasificării vectoarelor în trei grupe:

Vectoare sigure, întrunind următoarele condiţii:

— cel puţin un copil afectat sau o fiică vectoare;

— antecedente familiale distrofice.

Vectoare probabile, întrunind una dintre condiţiile:

— cel puţin doi fii afectaţi;

— mai mult de o fiică vectoare demonstrată;

— cel puţin o fiică vectoare şi un fiu bolnav.

Aceste condiţii pot defini desigur şi o hemizigotă pentru o genă autosom recesivă, dar un astfel de mod de transmitere este mult mai rar, iar proporţia fetelor vectoare este redusă la jumătate.

Vectoare posibile dacă:

— există un singur fiu afectat, fără antecedente familiale distrofice;

— persoana este fiica unei vectoare demonstrate sau sora unui bolnav.

Studiul acestor trei categorii de vectoare cu tehnicile enumerate a relevat randamentul lor diferit, atît ca valoare intrinsecă, cît şi în funcţie de grupa investigată: metodele enzimatice şi morfologice sînt mai

Scanned with OKEN Scanner

sensibile, iar incidența rezultatelor pozitive este mai mare în grupul vectoarelor sigure decît în cel al vectoarelor posibile (236). Într-o analiză a rezultatelor înregistrate la cele

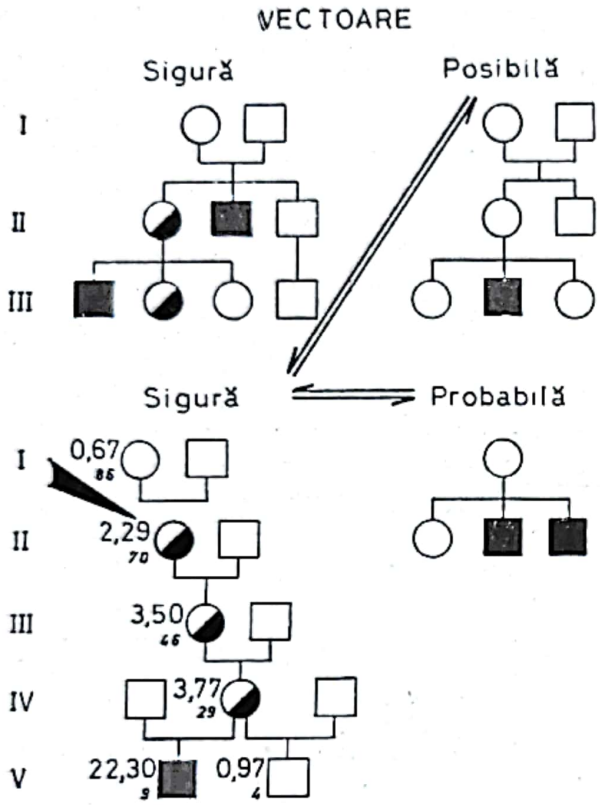


Fig. 12.3. — Grupe de vectoare în DMP X-recesivă; rezultă că utilizînd metodele enzimatice, există posibilitatea reală de a demonstra calitatea de vectoare sigură în familii în care aparența era de vectoare probabilă sau posibilă, stabilindu-se totodată momentul mutației (săgeata). Cifrele mari reprezintă valorile CPK (μ M).

peste 200 de vectoare investigate în literatură, Emery (1967) concludea că aproximativ 70% dintre acestea pot fi depistate prin determinări repetate ale CPK. Randamentul cel mai mare îl au investigațiile pluridimensionale (8, 130, 130 a, 131, 239), care s-au dovedit capabile să depisteze totalitatea vectoarelor sigure și probabile și peste 90% d'n cele posibile; mai mult, a fost posibilă și detectarea întîmplătoare a unei vectoare (123). În aceste condiții, tehnicile laborioase propuse, de identificare prin studiul încorporării precursorilor marcați în proteinele sintetizate de poliribozomii musculari (144), ar crea complicații tehnice necompensate de ameliorarea randamentului.

Vectoarele prezintă o mare variabilitate fenotipică, de la persoane aparent sănătoase pînă la cele cu simptome clinice de DMP (200). Aceste cazuri cu expresie clinică trebuie diferențiate de bolnavele cu formă autosomal recesivă sau de DMP de centură (238). Expresia fenotipică este atribuită unei lyonizări selective, în detrimentul cromozomului X normal (177). În această eventualitate, vectoarele simptomatice din punct de vedere clinic ar trebui să apară mai mult sau mai puțin normal distribuite și ar fi deci de așteptat o distribuție randomizată în familiile cu DMP Duchenne; totuși, s-au raportat familii în care două sau mai multe vectoare prezentau simptome clinice (193, 201), ceea ce sugerează posibilitatea existenței unor gene adiționale sau a unei heritabilități particulare, determinată de factori de mediu acționînd asupra inactivării cromozomului X, fie în cursul miogenezei, fie mai tardiv, modificînd clonele musculare.

Frecvența vectoarelor de afecțiuni letale X-recesive este egală cu de patru ori rata mutațională. Acceptînd incidența vectoarelor simptomatice la 8% din total, prevalența lor în populația feminină ar fi de $22{,}4 \cdot 10^{-6}$ (1 : 50 000), cifră comparabilă cu prevalența DMP de centură ($19{,}9—10^{-6}$). Se consideră că o

Scanned with OKEN Scanner

proporţie semnificativă dintre femeile etichetate DMP de centură sînt de fapt heterozigote de DMP X-recesivă. Analiza probabilistică a unor asemenea posibilităţi a fost efectuată (238). Dintre criteriile diferenţiale se distinge asimetria hipertrofiilor şi valoarea supranormală a sumei algebrice a undelor R şi S în V_1 la vectoare, niciodată modificate în DMP de centură. În constituţia mozaicului muscular există două populaţii de fibre, una purtătoare a genei distrofice pe unul din cromozomii X, omonimul său fiind inactivat în embriogeneza precoce (177). Această inactivare este absolută randomizată şi afectează celulele precursoare ale unui anumit ţesut simultan, ceea ce presupune o distribuţie binominală a vectoarelor, în raport cu expresivitatea postnatală a genei. Poziţia mediilor distribuţiilor fenotipurilor normal XX şi mutant X'X ar depinde de echivalenţa celor două populaţii celulare sau de viabilitatea celulelor anormale, în timp ce deviaţia standard este condiţionată de numărul de celule precursoare în momentul inactivării. Leziunile musculare distrofie sînt oricum constituite în săptămîna a 16-a, aşa cum rezultă din studiul ţesutului muscular la feţi cu risc de distrofie (287). După inactivarea unui cromozom X nu sînt de aşteptat variaţii fenotipice vizibile.

Tipul de mozaicism normal-patologic depinde de numărul de celule precursoare existente în momentul inactivării, admiţînd că migraţia şi fuziunea mioblaştilor în timpul miogenezei este de asemenea un proces randomizat. Grupaje largi de fibre de un anumit tip sînt de aşteptat dacă inactivarea survine precoce, de exemplu, în stadiul de opt celule; în stadiul de 100 sau 1 000 de celule, grupajele sînt mult mai mici, ceea ce explică de ce pînă în prezent nu s-au putut depista două populaţii distincte din punct de vedere al leziunii distrofice.

La vectoare, modificările sînt în general focale şi o fibră distrofică corespunde la 1 200—1 500 fibre normale (68, 209, 224, 225).

Emery (1965) consideră că explicaţia caracterului focalizat al leziunilor histologice constă în fuziunea dintre mioblaşti normali şi patologici şi că proporţia nucleilor, în care cromozomul normal este inactivat, dictează gradul alteraţiilor miopatice. Această ipoteză presupune o inactivare tardivă. Totuşi, larga variabilitate a expresiei fenotipice şi a modificărilor morfologice la vectoare nu este satisfăcător explicabilă numai prin lyonizare (202). Mecanisme regulatoare adiţionale afectînd fie lyonizarea, fie procesele regenerative, sînt de presupus, deşi dificil de demonstrat.

Existenţa factorilor adiţionali este contestată (225 a) invocîndu-se proporţia mare a vectoarelor simptomatice rude de gradul I (192, 202), fenomen sugestiv pentru intervenţia unor factori familiali. Agregarea familială, mai ales în a doua generaţie, se explică prin două ipoteze alternative:

— Heterogenitatea prin alelism pentru locusul DMP Duchenne; această ipoteză este improbabilă întrucît nu există nici un fel de diferenţe între bolnavii din familiile cu sau fără vectoare simptomatice.

— Existenţa unei gene modificatoare. S-a observat un grad de corelaţie, în ceea ce priveşte vîrsta de imobilizare, superior valorii de 1,50 pentru fraţi, valoare scontată în condiţiile acţiunii unei gene modi-

Scanned with OKEN Scanner

ficatoare cu efect aditiv (94). Pe de altă parte, heterogenitatea fenotipului Duchenne este foarte probabil explicabilă prin cooptarea unor cazuri fenotipic identice, genotipic autosomal recesive.

12.1.1.4. Valoarea reală a ratei mutaționale

Inițial s-a apreciat rata mutațională a DMP Duchenne la valori de ordinul 10^{-4}, printre cele mai înalte din genetica umană (110, 111, 112). Totuși, studiile pluridimensionale au depistat microstigmate distrofice la peste 96% din vectoare (239, 244, 249), ceea ce a condus la o reevaluare a ratei mutaționale la limita 10^{-6} (249, 250), semnificația acestei noi valori pentru profilaxia bolii fiind evidentă.

12.1.2. DMP X-recesivă benignă Becker-Kiener

Deși nu există diferențe fenotipice față de DMP Duchenne, evoluția ei este mult mai lentă, această particularitate avînd implicații genetice importante (16, 237, 252).

Studiile de linkage au demonstrat că locusurile DMP X-recesivă Duchenne și Becker-Kiener nu sînt apropiate (84), determinîndu-se totodată că locusul DMP Becker-Kiener nu este depărtat de cel pentru deuteranopie. Nu există o vecinătate între locusul Xg și cel DMP Becker-Kiener, care apare segregat și față de G-6-PDH.

Fracțiunea de recombinare între DMP Becker-Kiener și discromatopsie a fost calculată la 0,13—0,43 pentru o limită de confidență de 25%, sau în medie 0,23 (232) față de valoarea de 0,16 corespunzătoare DMP Duchenne (226). Evident că genele DMP Duchenne și Becker-Kiener nu sînt alele. Nu se cunosc relațiile cu gena Xm.

12.1.3. Forme particulare de DMP X-recesivă

Au fost raportate cîteva aspecte particulare ale DMP X-recesive:

— Mabry și colab. (1965) descriu o formă benignă care diferă de DMP Becker-Kiener prin interesarea cardiacă, prin creșterea precoce a valorilor enzimatice serice și prin abundența *ring*-urilor (117).

— S-a descris o familie cu evoluție foarte concordantă, simptomele predominante fiind contracturile, absența hipertrofiilor, interesarea cardiacă și inteligența normală (48, 79, 257).

— Robert și Vignon (1970) susțin existența unei forme ultratardive cu debut la vîrsta de 50 de ani, formă semnalată în precedență de Heyck și Laudahn (1969).

12.1.4. Consultul genetic în DMP X-recesivă

Problema riscului genetic este în fond cea care interesează în primul rînd familia cu membrii distrofici. Există cîteva principii care trebuie respectate în vederea unui consult genetic obiectiv:

— aplicarea unui studiu pluridimensional, într-un centru specializat, pentru că consultul genetic este incompatibil cu diletantismul (113, 225, 236, 239, 269).

— Riscul recurenței va fi calculat pe baza unor curbe de probabilitate determinate prin metoda Bayesiană (82, 83, 136). Sexul embrionului e decisiv.

Scanned with OKEN Scanner

— Tehnicile de *screening*, practicate deocamdată doar în cadrul unui program internațional, permit depistarea din prima săptămînă a mutațională este estimată la $3{,}1 \cdot 10^{-5}$. Nu se cunosc relațiile cu genele PTC, grupele sanguine și factorul secretor.

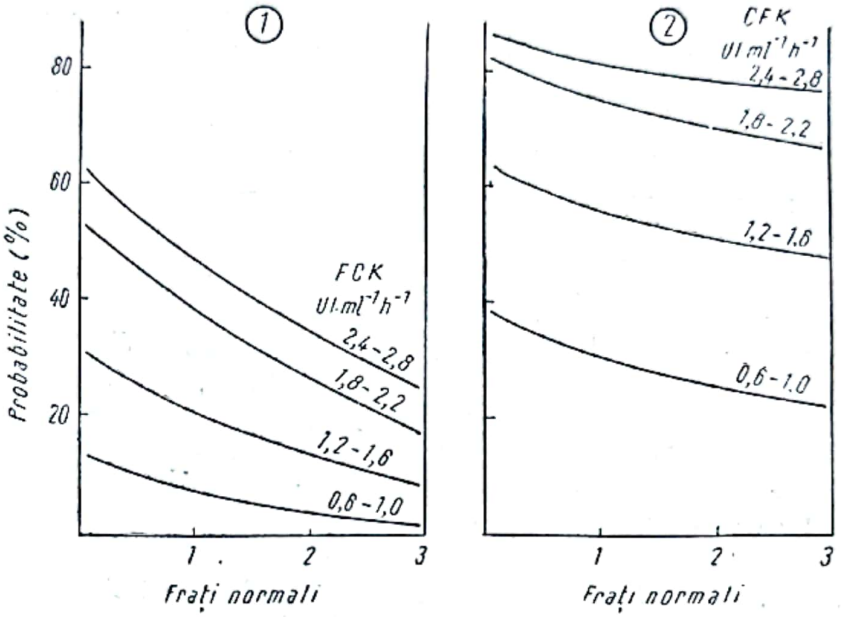


Fig. 12.4. — Curbele Bayesiene de probabilitate privind riscul empiric de apariție a DMPX — recesive Duchenne, în funcție de valorile CFK (1) fără antecedente familiale distrofice; (2) cu antecedente distrofice.

DMP Duchenne; frecvența cazurilor este de aproximativ 1 : 3 000 (30).

12.1.5. DMP de centură

Modalitatea de transmisie este autosom recesivă cu penetranță probabil totală la ambele sexe în condiția homozigotismului. Aparenta heterogenitate clinică nu pare a fi condiționată de un factor genetic demonstrabil, ci de o anumită variabilitate intrafamilială (199).

Forma autosom recesivă debutează între 10 și 50 de ani, are o incidență de $3{,}85—4{,}68 \cdot 10^{-5}$, prevalența fiind de $1{,}18—1{,}42 \cdot 10^{-5}$. Rata mutațională este estimată la $3{,}1 \cdot 10^{-5}$. Nu se cunosc relațiile cu genele PTC, grupele sanguine și factorul secretor.

Forma sporadică reprezintă 49% din cazuri. Analiza de segregație confirmă această proporție (139). Autorii presupuneau că unele cazuri sporadice ilustrează expresivitatea ocazională la nivel fenotipic al unei gene recesive la un heterozigot. Aceasta ar însemna că repetabilitatea cazurilor sporadice în aceeași familie ar fi rareori de așteptat; atunci cînd acest lucru se întîmplă, este vorba probabil de fenocopii ale altor miopatii. Incidența formei sporadice este de $2{,}68—3{,}26 \cdot 10^{-5}$, prevalența $0{,}82—0{,}90 \cdot 10^{-5}$, iar rata mutațională $0{,}36 \cdot 10^{-5}$.

Cazurile autosom dominante sînt excepționale (10, 62).

Scanned with OKEN Scanner

12.1.6. DMP facio-scapulo-umerale

Modalitatea de transmitere este autosomal dominantă (199, 275), dar există și o formă recesivă (276). Incidența este foarte variată de la o regiune la alta: în Bavaria 1 : 20 000 (18), în Wisconsin $3{,}8 \cdot 10^{-6}$ (198, 199).

Într-o recentă analiză a cazuisticii publicate (153) se subliniază precocitatea afectării peroniere în raport cu interesarea facială tardivă (262, 293, 302), ceea ce contravine opiniei în general acceptate despre particularitățile fenotipice ale bolii (29, 323).

Expresivitatea genei dominante este foarte variabilă și unii bolnavi nu sesizează suferința lor. În cadrul aceleiași familii există o remarcabilă omogenitate în evoluție.

12.1.7. DMP distale

Welander (1951) a examinat o colectivitate în care prevalența era de 1 : 55 de indivizi. Penetranța atingea 80% la bărbați și 69% la femei. S-au descris și două cazuri foarte severe, reprezentînd exemple puțin comune de homozigotism pentru o genă dominantă (312).

Sumner și colab. (1971) descriu o familie engleză cu mari diferențe fenotipice între bărbați și femei, afecțiunea fiind considerată de autori ca o formă distală diferită de cea descrisă de Welander.

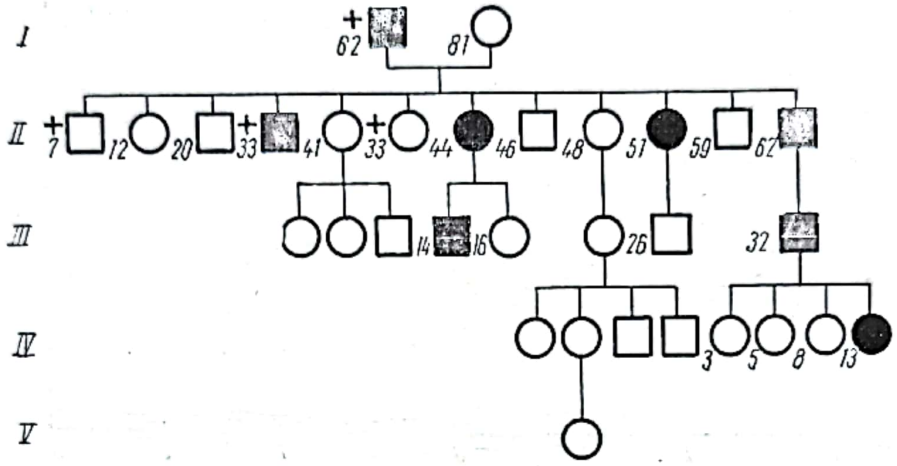


Fig. 12.5. — Mod de transmitere genetică autosomal dominantă (DMP facio-scapulo-humerală).

12.1.8. DMP oculară

Afecțiunea pare autosomal recesivă cu penetranță redusă și rată mutațională înaltă, ținînd cont de marele număr de cazuri sporadice. Oftalmoplegia plus este probabil determinată poligenic, una dintre gene fiind dominantă, iar cealaltă recesivă.

12.1.9. DMP oculo-faringiană

Afecțiunea manifestă o incidență deosebită în populația canadiană de origine franceză (301). Cazuistica redusă nu permite încă estimarea unor parametrii genetici cantitativi.

Scanned with OKEN Scanner

12.2. Miotoniile

Miotonia congenita, distrofia miotonică şi paramiotonia congenita sînt entităţi clinico-genetice distincte (26, 33, 160, 283), miotonia fiind doar un simptom, şi nu o boală.

12.2.1. Miotonia congenita

Există două variante de miotonie congenita nedistrofică: dominantă (miotonia congenita) şi recesivă (miotonia generalizată).

12.2.1.1. Forma autosomală dominantă

Frecvenţa afecţiunii este dificil de apreciat, deoarece din cauza benignităţii un mare număr de bolnavi nu apelează niciodată la medic. Fertilitatea, speranţa de viaţă şi capacitatea de muncă nu sînt afectate, iar simptomatologia este staţionară (55). Există mari variaţii de la o familie la alta (27), care conturează patru tipuri clinice parţial superpozabile, tipul I reprezentînd boala Thomsen clasică (tabelul XXIX).

12.2.1.2. Forma autosomală recesivă generalizată

Sintetizînd informaţiile din literatură (15, 20, 22, 26, 27, 283), Becker (1973) justifică autonomia formei recesive prin următoarele argumente:

— proporţia de indivizi afectaţi într-o familie variază între 19 şi 28%;

— consanguinitatea este de 10 ori mai mare decît media în populaţia generală;

— cazurile sporadice au o frecvenţă mare, incompatibilă cu prevalenţa redusă a bolii (1 : 23000) şi cu rata sa mutaţională mică, şi nu pot fi explicate numai prin mutaţii noi;

— heterozigoţii prezintă modificări EMG şi clinice.

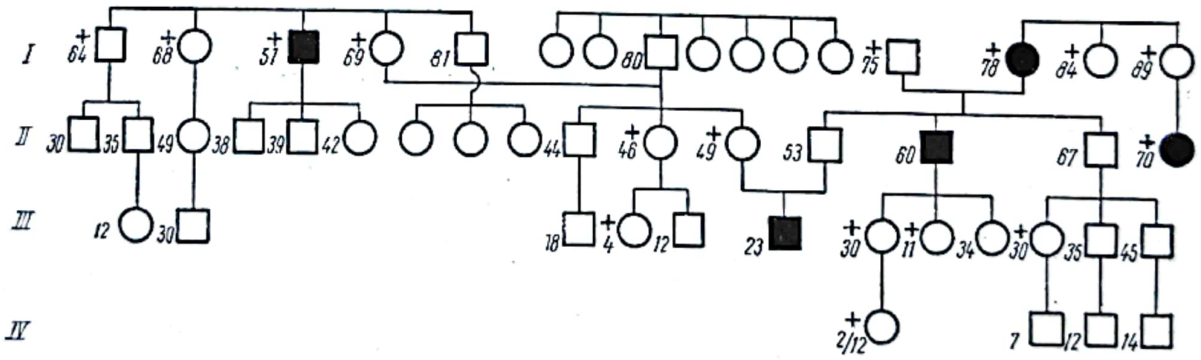


Fig. 12.6. — Mod de transmitere genetică autosomal recesivă (miotonie generalizată nedistrofică) într-un izolat.

Diferenţele faţă de tipul dominant sînt următoarele: hipertrofia musculară şi miotonia sînt generalizate şi severe, iar simptomatologia este evolutivă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXIX

Variante genetice ale miotoniei „pure" — caractere clinice

Caractere clinice	Autosom dominant				Autosom recesiv	
	Tip I	Tip II	Tip III	Tip IV?	„miotonia generalizată"	„miotonia generalizată cu redoare la rece"
Debut	Congenital				Nu este congenital.	
Evoluție	Intermitentă				Progresivă pînă la vîrsta adultului tînăr, apoi staționară; ascendentă.	
Miotonia	Localizată (40% din cazuri)				Generalizată; relaxarea completă pare imposibilă.	
Forța musculară	Relativ bună				Evident redusă.	
Handicap fizic	Intermitent				Mare (cazuri severe în proporție de 39±4%).	
	Relativ mic (cazuri severe 1,5±1%)					
Hipertrofie musculară	Relativ rară, ușoară (evidentă în sub 25% din cazuri)				Pronunțată, frecventă (60—70% din cazuri).	
Hipotrofii (atrofii) musculare	Absente				Uneori evidente; distale.	
Libido	Normal				Scăzut la 25% dintre bărbați.	
Testiculi	Normali				Mici.	
Redoare musculară (la rece)	Ușoară/absentă (50% din cazuri)		Accentuată	Ca în tipul I și II	Ușoară/absentă	Accentuată.
Pareze după frig	Absente				Absente	
Dureri musculare	Absente	Contracții musculare însoțite de dureri ușoare		Absente	Absente	

Forma recesivă pare a fi de patru ori mai frecventă decît cea dominantă, deși fertilitatea este doar ușor sub medie. Intervine probabil absența unui mecanism de selecție, explicabilă prin debutul mai tardiv al afecțiunii. Cazurile sporadice pot debuta chiar în a treia decadă de viață.

Mult timp această formă a fost considerată, în mod eronat, o formă de tranziție spre boala Steinert.

Scanned with OKEN Scanner

Se cunosc o serie de cupluri de gemeni monozigoţi concordanţi (70, 161, 173), bivitelini concordanţi (248) şi discordanţi (37), a căror existenţă confirmă heterogenitatea miotoniei nedistrofice.

12.2.2. Distrofia miotonică Steinert

Este o afecţiune determinată de o genă pleiotropă autosomală dominantă, cu penetranţă completă sau

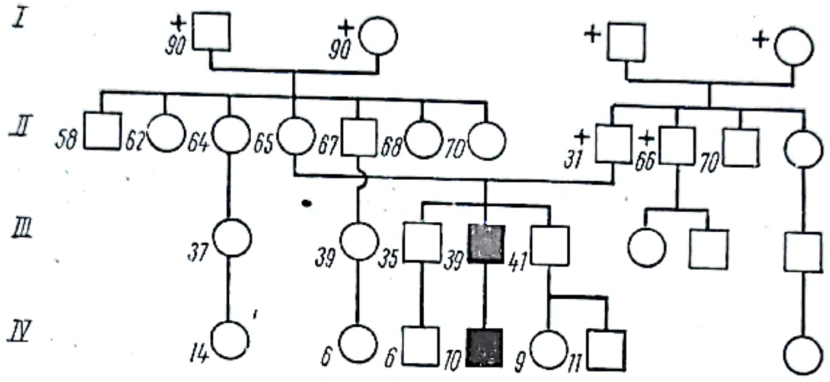


Fig. 12.7. — Mod de transmitere genetică autosomal dominantă (distrofie miotonică Steinert).

Probabil că „miotonia aquisita“ (Talma, 1892) şi „miotonia levior“ (De Jong, 1958) reprezintă variante ale miotoniei nedistrofice (18, 163). aproape completă (55) şi cu o mare variabilitate de expresivitate (175), chiar sub raport biochimic (141, 315, 328).

Tabelul XXX

Parametrii genetici cantitativi ai afecţiunilor determinate de instabilitatea bioelectrică a sarcolemei

Boala	Incidenţa	Prevalenţa	Rata mutaţională	Sursa
Miotonia distrofică Steinert	$1\,200 \cdot 10^{-6}$			(181)
		$24 \cdot 10^{-6}$		(175)
		$5 \cdot 10^{-6}$		(157)
			$8 \cdot 10^{-6}$	(175)
			$16 \cdot 10^{-6}$	(157)
Miotonia „pură“				
— dominantă		$41 \cdot 10^{-6}$§	mică	(27)
— recesivă		$140 \cdot 10^{-6}$§		
Paramiotonia congenita Eulenburg		$3-5{,}2 \cdot 10^{-6}$	$0{,}07-0{,}28 \cdot 10^{-6}$	(24)
Paralizia paroxistică hipokaliemică	$8 \cdot 10^{-6}$			(160)
		$10 \cdot 10^{-6}$	?	(132)
Adinamia episodică hiperkaliemică	$2 \cdot 10^{-6}$	?	?	(105)

§ Date corectate în funcţie de randamentul depistărilor.

12.2.2.1. Anomaliile cromozomale

La un număr de cazuri s-au raportat anomalii cromozomale de tipul cromozomului mic acrocentric supranumerar din grupa 21 (99), rupturilor cromatidice și izocromatidice (210) sau al creșterii semnificative a frecvenței cromozomilor adiționali (39). Aceste anomalii cromozomale nu au fost confirmate univoc (76, 147, 203, 212), și în orice caz legătura lor cu distrofia miotonică este incertă.

S-a semnalat o proporție anormal de mare de distrofii miotonice asociate cu sindromul Klinefelter (97, 119, 281, 317), care ar putea rezulta dintr-un efect al genei mutante asupra procesului de disjuncție.

Contribuția celor două sexe la transmisia bolii este egală (178, 283), iar fertilitatea este redusă la două treimi din cea normală (157, 176).

12.2.2.2. Antepoziție și progresia

Realitatea acestor fenomene este foarte dezbătută (18, 55, 133). S-a observat (35, 100, 102, 157, 178, 283) că vîrsta de debut este din ce în ce mai precoce (antepoziție sau anticipație) și expresivitatea din ce în ce mai gravă (progresie) din generație în generație în familiile cu distrofie miotonică. Lynas (1957) a remarcat cataracta în generație parentală fără alte simptoame distrofice, care apăreau plenar la descendenți; nu au putut însă observa antepoziția, pe care Klein (1958) o estima la 23 de ani.

Becker (1964) consideră ambele fenomene ca impresii statistice eronate, reactualizînd o veche explicație (309): cei care procrează sînt indivizii moderat afectați, la care adăugînd atenționarea asupra celui mai grav și mai precoce afectat dintr-o fratrie, cazurile discrete pot fi considerate normale în momentul examinării.

Penrose (1948) a imaginat o explicație genetică plauzibilă a antepoziției și progresiei. El presupune că expresivitatea genei miotonice M este influențată de alelele sale m_1 și m_2: genotipul Mm_1 determină o formă severă cu debut precoce, genotipul Mm_2 o formă atenuată, tardivă. Individul bolnav moștenește de la părintele său afectat gena M, iar alela modificatoare de la părintele sănătos; inerent, gradul de concordanță între părinte și copilul bolnav va fi puțin peste 0, în timp ce între frații bolnavi va fi mare (0,32 și respectiv 0,66) (33).

Debutul tardiv al afecțiunii la părinte sensibilizează pe genetician asupra ascendenților și irevocabil rezultă o falsă impresie de antepoziție.

Există totuși o serie de observații sigure asupra apariției cataractei precoce în generația parentală, care în acest context, nu poate fi interpretată decît ca o primă modalitate expresivă a genei pleiotrope.

Penrose (1948) specula ideea că alela agravantă m_1 există și la alți membrii ai familiei, asupra cărora exercită un efect detrimental. În acest sens pledează poate cuplul gemelar monozigot raportat de Gordin (1960), dintre care unul a prezentat simptomatologia completă, iar celălalt doar opacifieri cristaliniene punctiforme.

Scanned with OKEN Scanner

12.2.2.3. Distrofia miotonică infantilă, distrofia miotonică congenitală, miotonia disembrioplazică Pruzanski și diplegia facială Parker

Vanier (1960) a descris primele cazuri de distrofie miotonică infantilă, ulterior fiind raportată o cazuistică concludentă (34, 44, 47, 66, 75, 126, 152, 204, 219, 232, 233, 263, 270, 308, 324, 325).

Tipul infantil se distinge prin debutul său de obicei congenital, cu o simptomatologie gravă, prin existența unor stigmate dismorfice și prin întîrziere mintală (178).

Enorma majoritate a acestor copii provin din mame miotonice (75), cele cîteva cazuri de transmitere paternă (47, 219) prezentînd doar o expresivitate incompletă (diplegie facială). Acești copii reprezintă întotdeauna termenul final al unei progresii miotonice într-o familie în care s-a manifestat trei sau patru generații. Trebuie notat că nu toate mamele miotonice dau naștere la copii cu forme congenitale sau precoce, că în aceeași familie, alături de asemenea bolnavi, există și copii sănătoși, și că în aceeași fratrie coexistă cazuri congenitale și tardive cu expresivități foarte diferite (5); nu există nici o corelație între gravitatea afecțiunii la mamă și rangul nașterii copilului afectat (126).

Aceste particularități ar putea fi expresia a cel puțin două gene diferite, una determinînd forma precoce, alta forma tardivă (44, 50); gena formei precoce ar fi asociată cu diminuarea accentuată a fertilității masculine, explicînd transmiterea maternă și variațiile de expresivitate; totuși, fertilitatea apare mai redusă la femei (157), iar afectarea pe sexe este egală (205).

O ipoteză mai plauzibilă este formulată de Harper și Dyken (1972), și verificată de lucrări ulterioare (5, 206, 314, 324, 325); ea postulează existența unui factor „extrinsec", intrauterin care, acționînd asupra unui făt heterozigot declanșează precipitat apariția simptomelor. Natura acestui factor ar putea fi toxică sau hormonală (75, 126), prin analogie cu miastenia neonatală. Unii agenți miotono-inductori de tipul acizilor monocarboxilici (42) și diazacolesterolului, ca și factorul izolat din serul unui miotonic (164), străbat bariera placentară, care pare să funcționeze totuși normal (263). Chiar dacă hipotonia congenitală se remite, copiii rămîn ulterior handicapați mintal sau prezintă o incidență semnificativ crescută a defectelor fizice congenitale ($p<0,01$), atunci cînd provin din mame miotonice (152, 263).

12.2.2.4. Diagnosticul prenatal al distrofiei miotonice

Depistarea cazurilor preclinice este prima măsură de profilaxie eugenetică. Investigarea sistematică a tuturor membrilor de familie, utilizînd examenul EMG și examenul de lampă cu fantă (43, 307), ajută la depistarea majorității cazurilor subclinice (195).

Deși detectarea directă a genei miotonice nu este încă posibilă, descoperirea recentă a linkajului strîns cu statusul secretor ABH și cu grupa sanguină Lutheran (126, 240), și posibilitatea detectării acestora în lichid extras prin amniocenteză (125, 259, 260), fac posibil diagnosticul antenatal. Diagnosticul intrauterin și avortul selectiv constituie un mare progres în profilaxia afecțiunilor genetice (213, 217).

Scanned with OKEN Scanner

Observația linkajului distrofie miotonică-locus secretor ABH (196) a fost sistematic verificată (126, 127, 240, 259, 260), probabilitatea localizării lor pe același cromozom fiind de 0,99, distanța dintre cele două locusuri fiind de 0,04—0,11 Morgan (126, 127).

În populația generală, frecvența alelelor secretoare (Se) și nesecretoare (se) este aproximativ egală (234). Testarea fenotipurilor secretoare într-o familie implică anumite secvențe, care trebuie să stabilească dacă părintele afectat este secretor și care este cuplajul alelic. Părintele afectat trebuie să fie heterozigot se-Se; dacă acesta este homozigot Se-Se sau se-se, investigațiile prenatale nu sînt indicative. Cuplajele posibile sînt de forma Se-M sau se-M. Se impune și testarea părintelui normal; în cazul în care acesta este un homozigot secretor pozitiv (Se-Se), chiar dacă părintele afectat este heterozigot, diagnosticul este imposibil. Doar 37,5% din cupluri sînt potențial informative și practic diagnosticul prenatal este posibil în una din 10—20 de familii (260), dar atunci fidelitatea lui este de 100%, în cazurile fără recombinarea gameților și de 92%, în cele cu recombinare (240, 241).

Este puțin probabil că avortul selectiv va reduce semnificativ frecvența genei Steinert; în plus, numărul de mutații noi pare a fi în creștere (43). Totuși, diagnosticul prenatal este foarte indicat în cazurile cu risc genetic.

12.2.2.5. Sintropii ale distrofiei miotonice cu alte afecțiuni genetice

— Amiotrofia peroneală Charcot-Marie-Tooth a fost observată în asociere cu distrofia miotonică (12, 151, 288, 304, 319, 327), sintropia fiind invocată ca un argument în favoarea unei etiologii denervative a bolii Steinert (46, 91, 218).

— Eredoataxia Friedreich, afecțiune autosom recesivă cu penetranță completă, sau dominantă cu penetranță mare (160), a fost suspectată de un linkaj cu distrofia miotonică (56).

— Piciorul strîmb congenital (53, 243, 276, 283).

— Siringomielia (9, 310) este o sintropie interesantă, fiind vorba de o afecțiune neereditară. Klein (1958) aprecia incidența unor simptome disrafice în distrofia miotonică la 15,4%.

— Boala Paget (54) trebuie considerată în corelație cu hiperostoza frontală, evidentă în majoritatea cazurilor de distrofie miotonică.

— Retinita pigmentară cu degenerescență maculară (115, 300), uneori de tip juvenil Stargardt (3), ar putea constitui o variantă distinctă a miotoniei distrofice (18). Leziuni musculare au fost descrise în idioția amaurotică juvenilă (49).

— Porfiria intermitentă acută și neurofibromatoza (232).

— Miopatia progresivă și disostoză difuză, determinînd dwarfism, deformări scheletice și anomalii faciale (1, 207, 217), a fost denumită miotonie condrodistrofică (2).

— Miotonie, miokimie, amiotrofii și transpirații profuze (106) este un complex sindromatic nou, pentru care se pretinde o individualitate genetică (31, 120, 289).

12.2.3. Paramiotonia congenita Eulenburg

Este o afecțiune rară din care se cunosc circa 50 de familii cu un total de 430 de cazuri (24). Becker

Scanned with OKEN Scanner

(1970) presupune că majoritatea bolnavilor din R.F.G. provin din aceiaşi genă mutantă apărută înainte de 1700. Afecţiunea este cunoscută doar în zonele temperate.

Din arborii genealogici publicaţi pînă în prezent, unii incluzînd opt generaţii (169), transmisia apare autosomal dominantă (63, 139, 273), cu penetranţă aproape totală la heterozigoţii de ambele sexe (160). Caracterul dominant presupune un defect structural al membranei (24), defectele enzimatice avînd de obicei un caracter recesiv.

Noile mutaţii apar probabil foarte rar, deoarece literatura consemnează un singur caz sigur sporadic (22). Rata mutaţională este deci mică, pentru că afecţiunea este rară, rata de selecţie negativă de asemenea redusă, iar fertilitatea normală.

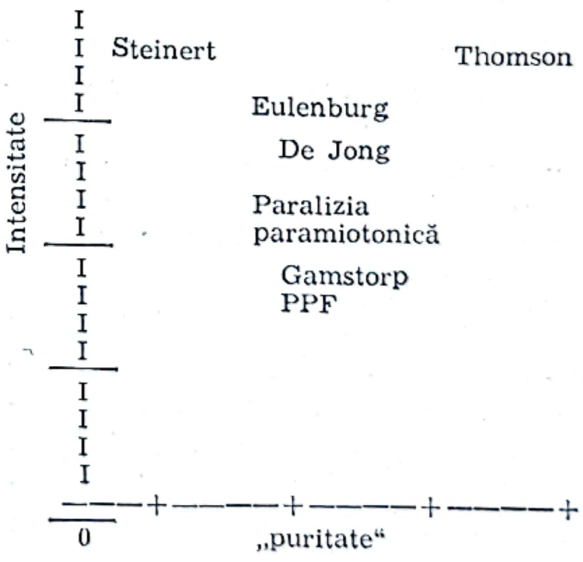
Gradul de concordanţă între fraţi este mare, dar cel între părinţi şi copii redus. Fenomenul a fost explicat (226) speculîndu-se existenţa unor gene alele „normale", denumite în raport cu gradul de gravitate pe care-l determină p_s, p_m şi p_g. Moştenind de la un părinte gena anormală P, copilul trebuie să moştenească de la celălalt părinte, neafectat, una dintre alele: formula Pp_s determină o formă frustă în raport cu gravitatea genotipului Pp_g. Ipoteza este doar un model speculativ, deoarece realitatea celor trei alele nu este încă demonstrată.

Autonomia genetică a paramiotoniei Eulenburg a fost multă vreme contestată datorită confuziilor cu boala Thomsen (178, 180); actualmente nimeni nu mai dubitează asupra acestei autonomii (17, 24, 109, 184, 185, 318).

O altă afecţiune cu care paramiotonia a fost confundată este adinamia episodică, dar descrierea princeps (105) nu semnalează fenomene paramiotonice, pe care alţi autori le-au semnalat inconstant şi de minimă intensitate (140, 189, 276, 282). Această confuzie este actualmente definitiv eliminată (24, 166, 167, 184, 185).

Becker (1963) semnalează un tablou clinic care îmbină simptome paramiotonice cu fenomene paretice paroxistice, pentru care propune denumirea de „paralizie periodică paramiotonică".

Diversele entităţi clinico-genetice caracterizate prin miotonie şi transmisie dominantă se pot dispune, în funcţie de intensitatea şi „puritatea" miotoniei, într-o ordine cartografică edificatoare:



Miotoniile sînt afecţiuni eterogene clinic şi genetic. Pentru genetician nu există nici „forme de trecere", nici „de legătură".

12.3. Paraliziile paroxistice diskaliemice

12.3.1. Paralizia paroxistică hipokaliemică

În majoritatea familiilor cunoscute, transmisia apare autosomal dominantă, dar cu penetranță de 8% la femei și aproape completă la bărbați (6, 8, 115, 160, 256). Incidența estimată în Danemarca este de $8 \cdot 10^{-6}$ (132). Predominanța la sexul masculin este netă (13, 24, 74), în cazurile sporadice proporția variind între 4 : 1 (24) și 12 : 1 (57, 115). Becker (1964) consideră că transmisia este dominantă iregulară cu limitare incompletă la sexul masculin, modalitate care corespunde probabil și unicei familii pentru care s-a pretins o transmisie X-recesivă (156).

Incidența cazurilor sporadice depășește considerabil așteptările chiar pentru afecțiunea cu caracter dominant iregular. O parte din acestea sînt mutații noi, dar este demn de remarcat că în aproximativ 50% dintre ele există disfuncții tiroidiene, care trebuie privite ca o sursă posibilă de fenocopii, ținînd cont de existența paraliziei paroxistice hipertiroidiene la indivizi de rasă galbenă (35, 71, 91, 121, 216, 225). S-a enunțat chiar ipoteza că paralizia paroxistică ar fi un sindrom de etiologii variate (35, 58, 71, 138, 190, 264).

S-a semnalat în mod excepțional asocierea PPF cu sindromul Waardenburg.

12.3.2. Paralizia paroxistică paramiotonică

Becker (1963) distinge două tipuri:

Tipul paramiotonic normokaliemic, care seamănă clinic cu PPF, dar cu dominanța fenomenelor paramiotonice (67, 290). Afecțiunea pare congenitală și are un caracter dominant regular. Rata mutațională este probabil foarte mică.

Norris (1962) a raportat o familie în care simptomatologia era limitată la sexul masculin și transmisă pe linie maternă. Fenomenele au putut fi precipitate prin administrarea de KCl și reversibilitate prin hidroclorotiazidă (107, 296, 298) (!).

Tipul similar adinamiei episodice cu miotonie. Simptomatologia este similară bolii Gamstorp în ceea ce privește durata și frecvența crizelor, fenomenele miotonice fiind însă evidente (40, 41, 52, 103, 171, 186, 258, 265).

Individualitatea acestui tip este dubioasă.

12.3.3. Adinamia episodică ereditară Gamstorp

Afecțiunea este autosom dominantă cu penetranță completă la ambele sexe, care participă în mod egal și la transmiterea defectului genetic. Incidența în Suedia a fost estimată la $2 \cdot 10^{-6}$ (105). Nu se cunosc relațiile acestei gene cu cele ale grupelor sanguine și ale PTC (294).

Într-o familie s-au descris 13 cazuri dintre care un homozigot cu fenomene adinamice grave (73).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXI

Criteriile diferenţiale ale afecţiunilor miotonice (modificat după 24)

	Miotonia congenita (Thomsen)	Paramiotonia congenita	Paralizia periodică paramiotonică	Paralizia hiperkaliemică (cu semne miotonice) sau ADE (miotonică)
Miotonie activă la căldură	Generalizată (60% din cazuri)	„lid-lag"; uneori schiţată la mîini	„Miotonie paradoxă"	„lig-lag" inconstant
Miotonie mecanică la căldură	Generalizată (60% din cazuri)	Limbă, orbicularul buzelor, muşchii membrelor	Limbă, orbicularul buzelor, muşchii membrelor (mai evidentă decît în paramiotonia Eulenburg)	Limbă
Efectul frigului asupra miotoniei	Accentuează miotonia	Provoacă „miotonie paradoxă"	Accentuează paramiotonia	Absent
Paralizia	Absentă	Paralizie a mîinilor la rece succedînd paramiotonia	Atacurile de paralizie independente de paramiotonie şi de frig	Atacurile de paralizie independente de frig
Efectul aportului de K^+	Accentuează miotonia	Poate accentua paramiotonia	Induce criza paretică	Induce criza paretică

12.3.4. Paralizia paroxistică normokaliemică, normonatriemică, dependentă de Na, Poskanzer-Kerr

Această afecţiune extrem de rară este considerată ca o variantă a unui tip genetic comun, alături de PPF şi boala Gamstorp (191, 225, 242, 303). Alţi autori o ataşează fie tipului hiperkaliemic (32, 160), fie PPF (17).

Probabil că aşa-numita „eredochinezie dureroasă paroxistică" (168) aparţinea tipului normokaliemic, deoarece simptomatologia se ameliora după ingerare de sare.

12.4. Glicogenozele

Aparatul enzimatic al glicolizei este grupat pe un operon unic (28, 170). Majoritatea glicogenozelor sînt autosomal recesive, iar anomaliile enzimatice multiple presupun o anomalie a genei operatoare. Studiul unui arbore genealogic amplu (60) a demonstrat incontestabil recesivitatea glicogenozei V McArdle.

12.5 Afecţiunile neuronului motor

Incidenţa cazurilor sporadice este foarte mare pentru unele afecţiuni al căror caracter genetic este dificil de demonstrat (208). Pratt (1967) calculează o prevalenţă de $5 \cdot 10^{-7}$; dacă o asemenea afecţiune ar

fi determinată de o genă unică, penetranța ei trebuie să fie foarte mică. O explicație alternativă pentru condiționarea genetică infrecventă a unor afecțiuni din acest grup (determinismul genetic în SLA nu depășește 12%) ar putea fi caracterul multifactorial.

Atunci cînd are un caracter familial, SLA apare ca o afecțiune dominantă (220); s-a descris și o formă de obicei benignă, sporadică, care în unele familii apare dominantă (92).

Există însă un grup de afecțiuni denervative în care determinismul genetic este evident.

12.5.1. Amiotrofiile spinale progresive

În literatura ultimilor ani s-au conturat două opinii privind genetica amiotrofiilor spinale: variante ale aceleiași afecțiuni (61, 110, 129), sau afecțiuni complet diferite (235). Partizanii teoriei uniciste invocă o genă pleiotropă, care explică variabilitatea intrafamilială și interfamilială, într-un spectru continuu. Emery (1971) afirma existența acestui spectru, parțial confirmat de un recent studiu internațional (87). Variabilitatea intrafamilială există, dar este mult mai restrînsă decît cea interfamilială (44, 124, 235, 291, 292).

Cu toată imprecizia care derivă din instituirea vîrstei de debut ca un criteriu diferențial, este evident că între precocitatea debutului și malignitatea evoluției există o corelație directă. Faptul sesizat de Zellweger și colab. (1969) a fost confirmat recent (87), fiind posibilă definirea a două tipuri distincte de amiotrofii spinale, cu o anumită arie de interferență în ceea ce privește momentul debutului.

12.5.1.1. Tipul infantil malign Werdnig-Hoffmann

Debutul este întotdeauna în primele șase luni și decesul înainte de 3 ani, copilul fiind permanent imobilizat (101).

Probabil că pînă în momentul prezentării la medic, jumătate dintre acești bolnavi decedează (69). Incidența bolii este de 1 : 20 000 de nașteri (160), frecvența vectorilor genei recesive fiind de 1 : 60—1 : 80 (223). Riscul unui copil dintr-o ramură a familiei pacientului de a face boala este de 1 : 400.

S-au semnalat și forme severe, probabil dominante cu penetranță incompletă (160, 235, 246, 321), dar și cu penetranță completă (174, 188). În unele serii, concordanța intrafamilială este bună (321), în alte serii lipsește.

Amiotrofia spinală infantilă este a doua sau a treia cauză de deces dintre afecțiunile recesive ale copilului (246). Rata sa mutațională este de $3{,}9 \cdot 10^{-5}$, frecvența genei 1 : 80 (q=0,00625 (222), destul de mare pentru o afecțiune letală cu fertilitate nulă. Zellweger și colab. (1972) raportează valori mai mici pentru populația elvețiană.

12.5.1.2. Amiotrofia spinală juvenilă pseudomiopatică Wohlfart-Kugelberg-Welander

Afecțiunea este condiționată de o genă autosomal recesivă (183, 160, 214, 316), dar există și *pedigree*-uri sugerînd transmisia dominantă iregulară (20, 235, 291, 322). Penetranța este variabilă (174, 214, 322), ca și variabilitatea intrafamilială (110, 247). Există o serie de cazuri impu-

Scanned with OKEN Scanner

rificate de prezența oftalmoplegiei, dizartriei sau artrogripozei (162, 214, 266).

Cazurile X-recesive sînt excepționale (154, 291).

12.5.1.3. Tipul intermediar „benign"

Însăși din definiția acestui tip genetic rezultă de ce este disputat între WH și WKW (87, 104, 108). Debutul se situează în primii doi ani, mobilizarea este tardivă, dar posibilă uneori pînă la finele primului deceniu. Totuși, o treime din acești pacienți nu merg niciodată, iar jumătate sînt imobilizați la 10 ani (45).

În familiile cu pacienți la care boala a debutat înainte de doi ani, riscul empiric de recidivă este cu atît mai mare cu cît debutul este mai precoce (1 : 5). În familiile cu cazuri debutînd după doi ani, incidența este doar de 1 : 15, dintre care jumătate sînt fenocopii.

Transmisia este autosom recesivă, acest grup fiind foarte omogen genetic: întotdeauna interesarea membrelor inferioare este mai severă (299, 321), iar în jurul pubertății apare uneori o creștere a valorilor CFK (135).

12.5.2. Amiotrofia peroneală Charcot-Marie-Tooth

Dyck și Lambert (1968) disting trei variante genetice ale afecțiunii:

— dominantă benignă hipertrofică, diferită de boala Dejerine-Sottas;

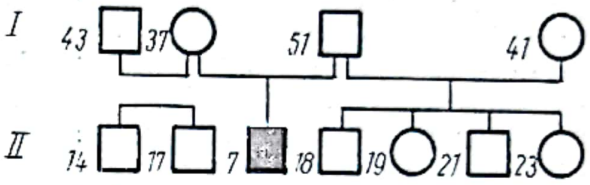


Fig. 12.8. — Consanguinitate; transmitere genetică autosomal recesivă (amiotrofie spinală pseudomiopatică juvenilă Wohlfart-Kugelberg-Welander).

— dominantă severă neuronală;

— recesivă, probabil o formă a atrofiei musculare spinale.

Killian și Kloebferd (citați după 160) au studiat o familie de 70 de cazuri heterozigote. Din căsătoria a doi heterozigoți rezultă doi homozigoți, bărbat și femeie, simulînd boala Dejerine-Sottas.

Un amplu arbore compatibil cu o transmisie X-dominantă a fost raportat de Woratz (1964) (318 a). Se consideră că forma recesivă are în general o evoluție mai gravă decît

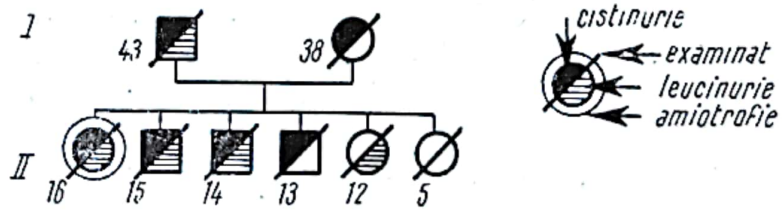


Fig. 12.9. — Mod de transmitere genetică autosomal recesivă segregată (cistinurie, leucinurie și amiotrofie spinală)

□ bărbat sănătos; ■ bărbat bolnav; ○ femeie sănătoasă; ● femeie bolnavă; ◑ femeie heterozigotă (vectoare).
Numerotarea generațiilor este notată cu cifre romane, cifrele arabe mici reprezintă vîrsta.

Scanned with OKEN Scanner

cea dominantă, prezentîndu-se fenotipic „impură", datorită numeroaselor simptome supraspinale (Cîmpeanu și Morariu 1970) (56 a). Probabil că acestei categorii îi aparțin cazurile intricate cu simptomatologie apropiată eredo-ataxiilor, precum și cazurile cu tipologie nosologică discutabilă (așa-zisul sindrom Roussy-Lévy).

Neuropatia hipertrofică Dejerine-Sottas este autosomal dominantă cu mare penetranță la ambele sexe, deși există numeroase cazuri subclinice relevabile prin examen EMG (30).

12.5.3. Eredoataxia Friedreich

Bell și Carl Michael (1939) (citat după 160), într-un studiu incluzînd 351 de cazuri provenind din 124 de familii, conclud asupra existenței unei forme recesive autosomale și a uneia dominante. McKusick (1971), reanalizînd întreaga literatură, ajunge la concluzia că boala Friedreich este întotdeauna autosomal recesivă, fenotipurile dominante nefiind eredoataxii.

Sindromul scapuloperoneal. Cele patru variante — distrofia musculară scapuloperoneală, tipul Dawidenkow, atrofia musculară spinală scapuloperoneală Kaeser și varianta sa recesivă — au încă necunoscute în ceea ce privește genetica lor mendeliană. Forma Kaeser, în toate familiile, a fost clar dominantă (88, 150), dar există o prezență fenotipică identică cu transmisia recesivă (93, 261).

Bibliografie

1. ABERFELD D. C. — *Brain*, 1965, 88, 313—322.
2. ABERFELD D. C., NAMBA T., VYE M. V., GROB D. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1970, 22, 455—462.
3. ADRIAENSSENS A. — *Ann. Oculist. (Paris)*, 1963, 11, 1140—1153.
4. AEBI U., RICHTERICH R., COLOMPO J. P., ROSSI E. — *Enzymol. Biol. Clin.*, 1961—1962, 1, 61—74.
5. AICARDI J., CONTI D., GAUTIERES F. — *J. neurol. Sci.*, 1974, 22, 149—164.
6. AITKEN R. S., ALLOTT E. N., CASTLEDEN L. I. M. — *Clin. Sci.*, 1937, 3, 47.
7. ALBANESE B., LIGGIO F. — *Acta Neurol. (Napoli)*, 1969, 24, 537—547.
8. AMICK D., SMITH H. L., JOHNSON W. W. — *Acta neurol. scand.*, 1966, 42, 275—295.
9. AVENARIUS H. J., GERSTENBRAND F., WEINGARTEN K. — *Wien. Z. Nervenheilk.*, 1968, 26, 13—26.
10. BACON J. A., SMITH B. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1971, 34, 93—98.
11. BARTHELMAI W., DIRKAS G., WÜLNER S. — *Humangenetik*, 1969, 8, 115—133.
12. BECHER F. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1952, 168, 52—61.
13. BECKER P. E., KIENER F. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1955, 193, 427—448.
14. BECKER P. E. — *Nervenarzt*, 1957, 28, 455—460.
15. BECKER P. E. — Proceeding of the second International Congress of Human Genetics, vol. III, Roma, 1961, pp. 1547—1552.
16. BECKER P. E. — *Rev. canad. Biol.*, 1962, 21, 551—556.
17. BECKER P. E. — *Internist*, 1963, 4, 384—392.
18. BECKER P. E. — Handbuch der Humangenetik, vol. III/1, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1964, pp. 411—550.
19. BECKER P. E. EBERLE P. — *Humangenetik*, 1964, 1, 83,—91.

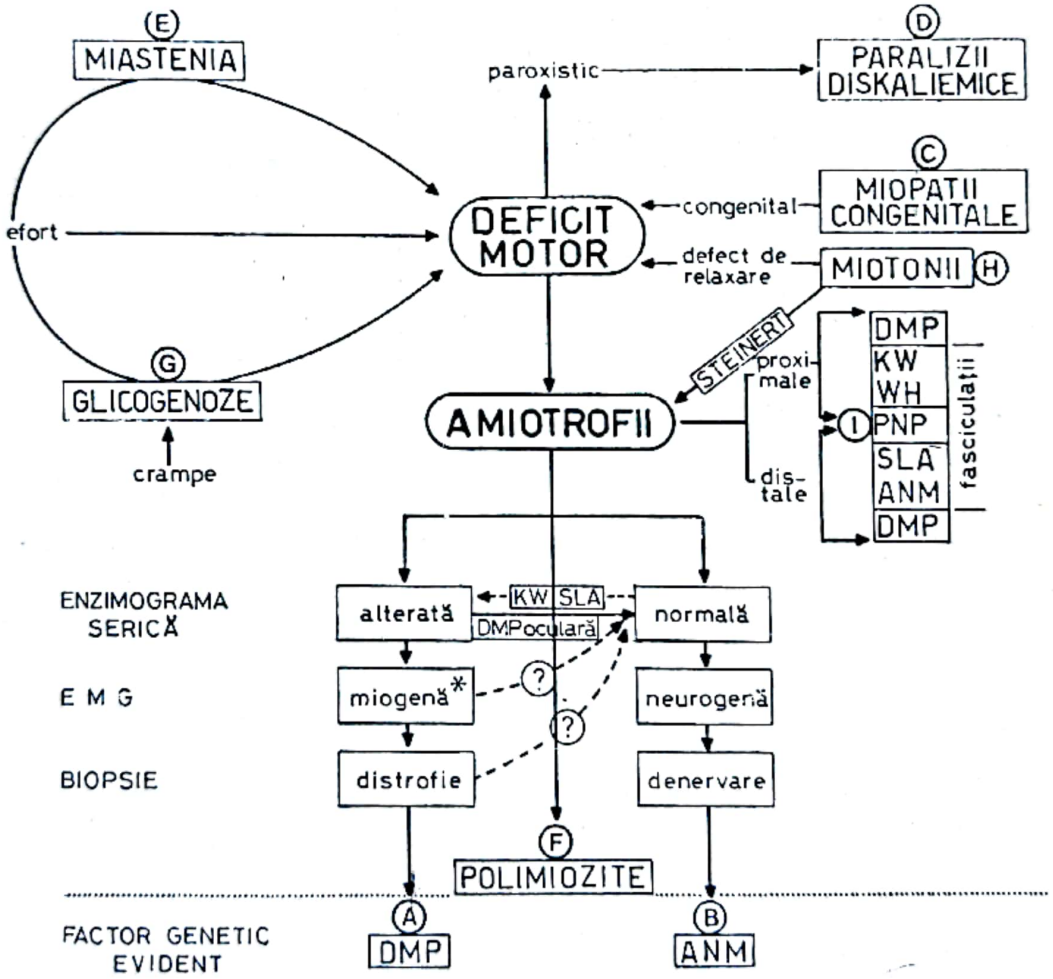
Scanned with OKEN Scanner

302. VIGNOS P. J. — *J. Bone Jt. Surg.*, 1967, 49A, 1 212—1 220.
303. VRANA J., OSTADALAVA I., SEDIVY J. — Acta univ. palackianae olomucensis, vol. 48, 1968, 99—108.
304. WALD J., LOESCH D., WECHNIK D. — *Psychiat. Neurol.*, 1962, 143, 392—397.
305. WALTON J. N., NATTRASS F. J. — *Brain*, 1954, 77, 169—183.
306. WALTON J. N. — *Ann. hum. Genet.*, 1956, 21, 40—58.
307. WALTON J. N., GARDNER-MEDWIN D. — În: Disorders of voluntary muscle, Ed. Churchill Livingstone, Edinburg — London, p. 598, 1974.
308. WATTERS G. V., WILLIAMS T. W. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1967, 17, 137—152.
309. WEINBERG W. — *Arch. Rassenbiol.*, 1914, 10, 557—571.
310. WEINGARTEN K., GERSTENBRAND F. — *Wien. Z. Nervenheilk.*, 1958, 15, 361—375.
311. WELANDER L. — *Acta med. scand.*, 1951, 141, 1—124.
312. WELANDER L. — *Acta Genet. med. (Roma)*, 1957, 7, 321—336.
313. WHARTON B. A. — *Lancet*, 1965, 1, 248—249.
314. WIESMANN U., MOSER H., RICHTERICH R., ROSSI E. — *Klin. Wschr.*, 1965, 43, 1 015—1 022.
315. WOCHNER R. D., DREWS G., STROBER W., WALDMANN T. A. — *J. clin. Invest.*, 1966, 45, 321—329.
316. WOHLFART G., FEX J., ELIASSON S. — *Acta psychiat. scand.*, 1955, 30, 395—406.
317. WOOLACOTT S., PEARCE J. — *J. med. Genet.*, 1967, 4, 299—301.
318. WOOLSEY R. M., NELSON J. S., ROSSINI A. A. — *Neurology (Minneap.)*, 1969, 19, 909—918.
318 a. WORATZ G. — Neurale muskelatrofie mit dominanten X-chromosomalen Erbgang. Abh. Dtsch. Akad. Wissensch. Berlin 1964.
319. WORSTER-DROUGHT C. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1933, 25, 1 540.
320. ZELLWEGER H., SCHNEIDER H. J., SCHULDT D. R., MERGNER W. — *Helv. paediat. Acta*, 1969, 24, 92—105.
321. ZELLWEGER H., HANHART E., SCHNEIDER H. J. — *J. med. Genet.*, 1972, 9, 401—407.
322. ZELLWEGER H., SIMPSON J., McCORNICK W. F., IONĂȘESCU V. — *Neurology (Minneap.)*, 1972, 22, 957—963.
323. ZELLWEGER H., IONĂȘESCU V., CONWAY T. W. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1972, 102, 753—759.
324. ZELLWEGER H., IONĂȘESCU V. — *Acta neurol. scand.*, 1973, 49, 5—28.
325. ZELLWEGER H., IONĂȘESCU V. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1975, 125, 601—604.
326. ZELLWEGER H., ANTONIK A. — *Pediatrics*, 1975, 55, 30—34.
327. ZIEGLER D. K., ROGOFF J. — *Brain*, 1956, 79, 349—357.
328. ZINNEMAN N. H., ROTSTEIN J. — *J. Lab. clin. Med.*, 1956, 47, 907—916.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL AFECŢIUNILOR UNITĂŢII MOTORII

Diagnosticul diferenţial al afecţiunilor UM constituie o problemă de mare dificultate atunci cînd este abordat strict cu mijloacele clinice,



* DMP oculară neconcludentă

Fig. 13.1. — Schemă generală de diagnostic diferenţial al AUM. Majusculele din cercuri indică schema în care ulterior, este detaliat diagnosticul diferenţial al grupei nosologice respective.

Tabelul XXXII

Diagnosticul diferențial al DMP

Diagnosticul		Criterii de diferențiere
Pozitiv	Diferențial	
DMP Duchenne	DMP autosom recesivă	Prezența membrilor de sex feminin afectați, evoluție mai benignă
	Glicogenoze	
	— tip Pompe	Cadru clinic și metabolic
	— tip Forbes	
	Miopatii congenitale	Cadru clinic și genetic, EMG, valori musculare
	ANM Werdnig-Hoffmann tip „benign“	Sindromul endocrin
	Miopatia hipotiroidiană	Radiografie
	Luxație congenitală de șold (F)	Cadru clinic
	Polinevrita postdifterică (rar) (F)	
	Polimiozita la copil (rar) (F)	Biopsia musculară, răspunsul la corticoizi
DMP Becker-Kiener	DMP de centură	Transmitere genetică, evoluție
DMP de centură	ANP Kugelberg-Welander	Transmitere genetică
	ANP Kugelberg-Welander-Wohlfart	EMG, biopsie musculară, genetica
	DMP Becker-Kiener	
	Polimiozita cronică și subacută (F)	Biopsia musculară
	Miopatii endocrine (F)	Simptoame endocrine
	Miastenia la debut (F)	Teste farmacologice
	Miopatii metabolice (în stadiu tardiv)	Simptoame, evoluție, cadru metabolic
	Sindromul miopatic-miastenic	EMG, biopsie musculară, absența factorului genetic
	Sindromul miastenic paraneoplazic (F)	Tumoare asociată, EMG
	Poliradiculonevrita Guillain-Barré (F)	Semne neurologice, L.C.R. asociate
	FSU la debut	Transmiterea genetică și evoluția
DMP FSU	SLA formă juvenilă	EMG neurogen, biopsie musculară
	ANM facioscapuloperonieră	Lipsa AHC, evoluție
	Polimiozita cronică	Lipsa AHC, evoluție
	Agenezie m. pectoral mare	
DMP distale	ANM scapuloperonieră	EMG, biopsie, genetică
	ARN Aran-Duchenne	Fasciculații, EMG
	SLA pseudopolinevritică	Miotonia clinică, electrică
	Distrofia miotonică Steinert	Simptoame asociate, CN
	PNP	
	Polimiozita cu localizare selectivă distală (rar)	
DMP oculare	Miastenia forma oculară	Teste farmacologice, EMG, clinic, răspuns la terapia cortizonică
	Miozita oculară	
	Oftalmoplegia distiroidiană	Simptoame endocrine
	Sindrom Möbius	Origine nucleară, investigații paraclinice
	Pahimeningita bazală (luetică)	
	Sindromul oculocraniosomatic	Biopsie (fibre *ragged-red*)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXIII

Diagnosticul diferențial al afecțiunilor miotonice.
Diagnosticul diferențial al miotoniei distrofice Steinert*

Parametrii diferențiabili	Miotonia „pură"** congenitală	Miotonia „pură"** generalizată	Boala Charcot-Maria-Tooth	PNP motorii distale	PNP din amiloidoză	SLA	Miopatia distală tardivă ereditară Welander	Miopatia oculo (faringo) (distală)	Boli endocrine
Miotonie clinică	+ (60% generalizată)	+ (generalizată)	±	−	±	−	−	−	± (în hipotiroidism)
Cataractă	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Calviție	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Tulburări endocrine	−	± (la 25% bărbați hipogonadism)	−	−	± (tulburări ale potenței)	−	−	−	+
Amiotrofii distale	−	±	+	+	+	+	+	±	−
Hipertrofii musculare (rareori)	+ (sub 25%)	+	−	−	−	−	−	−	± (în hipotiroidism)
Ptoză palpebrală	−	−	−	−	−	−	−	+	−
Tulburări de deglutiție și fonație	−	−	−	−	−	+	−	±	−
Evoluție progresivă	−	±	+	+	+	+	+	±	+ (netratate)

Tabelul XXXIII (continuare)

Parametrii diferențiabili	Miotonia „pură"** congenitală	Miotonia „pură"** generalizată	Boala Charcot-Marie-Tooth	PNP motorii distale	PNP din amiloidoză	SLA	Miopatia distală tardivă ereditară Welander	Miopatia oculo (faringo) (distală)	Boli endocrine
Miotonie EMG	+	+	pseudo	—	pseudo	—	—	—	± (în hipotiroidism)
EMG traseu de fond miogen	n	n	N	N	N	N	M	M?	variabil
VCM (uneori redusă)	n	n	Redusă			±	n	n	n
Biopsie musculară (atrofie T2B)	hipertrofie/ absența T2B		N	N	N amiloid prezent	N	M	M?	variabil
Transmitere autosom dominantă	autosom dominantă	autosom recesivă	variabilă		variabilă		autosom dominantă		
Observații					disociație siringomielică	sindrom NMC; fasciculații			agravată de hipotiroidism

* În chenar simptomele considerate decisive pentru diagnosticul diferențial.
** Vezi tabelul XXIX.

Legendă:
+ prezent
— absent
± posibil
M miogen
N neurogen
n normal

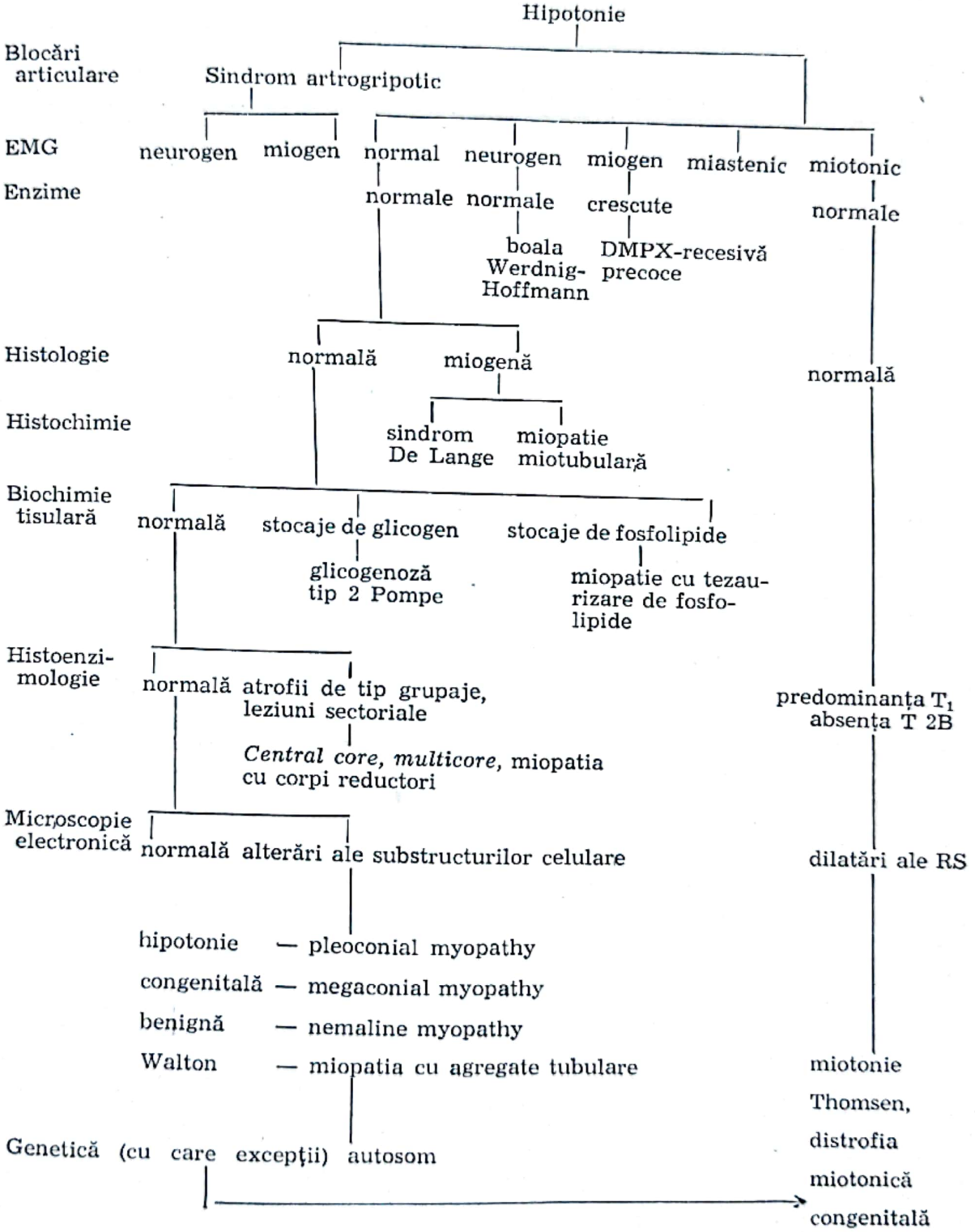
Din punct de vedere clinic, trebuie evitată confuzia dintre miotonie și următoarele simptome:

1. Crampa dureroasă, prezentă în glicogeneze și caracterizată EMG prin silențiu electric, iar umoral prin lactacidemie „fixă" în condiții de ischemie. 2. Crampa indoloră, observată în sindromul de deficit de factor relaxant și în distiroidii, ușor de eliminat prin EMG de detecție. 3. Rigiditatea din: sindromul „omului rigid", abolită de diazepam și diferită de miotonie din punct de vedere EMG; 4. Hiperpirexia malignă, care survine numai postanestezic; tetanos, distinct clinic și imunologic; parkinsonism. 5. Contractura piramidală și cea din neuromiotonie. 6. Tetania paratireoprivă hipocalcemică, cu tipicele dublete și triplete depistabile EMG.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXIV

Schemă de diagnosticare a unei miopatii congenitale



Tabelul XXXV

Diagnosticul diferențial al celor trei tipuri de paralizii paroxistice disionice

	Tip hipokaliemic	Tip hiperkaliemic (adinamia episodică ereditară)	Tip normokaliemic sensibil la Na
1. Vîrsta de debut	decada a doua	prima decadă	prima decadă
2. Durata atacurilor	o oră — cîteva zile	mai puțin de o oră	2 zile — 3 săptămîni
3. Frecvența atacurilor	relativ rare	frecvente	frecvente
4. Momentul declanșării crizei	nocturne sau la trezire	de obicei diurne	nocturne sau la trezire
5. Diferențe între sexe	mai sever la bărbați	mai sever la bărbați	indiscriminat
6. Severitate	frecvent paralizie completă, respectînd fața și mușchii respiratori	de obicei deficit de forță ușor, deseori localizat și asimetric; musculatura respiratorie afectată rar și ușor	deseori paralizie completă, inclusiv reflexul de tuse
7. K seric în criză	scăzut	crescut	normal sau ușor scăzut
8. Factori declanșatori ai crizelor	repaus după efort, mese bogate în hidrați de carbon, frigul, infecții, traumatisme, tensiune nervoasă, alcool	repaus după efort, frigul și umezeala, foamea	repaus după efort, insomnie, alcool stress psihic
9. Inducție iatrogenă	glucoză și insulină, ACTH, DOCA, hidrocortizon, epinefrină	clorură de K	clorură de K
10. Tratamentul atacurilor	săruri de K	gluconat de Ca	clorură de Na
11. Profilaxie	spironolactonă, dietă foarte săracă în Na diuretice	evitarea trecerii bruște de la efort la repaus alimente bogate în hidrați de carbon, acetazolamidă	hidrocortizon și acetazolamidă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXVI

Diagnosticul diferențial al manifestărilor paretice paroxistice

Determinism genetic	Hipokaliemie	Normokaliemie	Hiperkaliemie	Teste diferențiale
Prezent	Paralizia paroxistică	Paralizia normokaliemică sensibilă la Na^+ (Poskanzer-Kerr)	Adinamia episodică ereditară (Gamstorp)	vezi tabelul nr. 35
		Paralizia periodică paramiotonică		vezi tabelul nr. 35
		Adinamia episodică miotonică		vezi tabelul nr. 35
Absent	Prin deperdiție:			
	Diuretice (exceptînd antagoniștii aldosteronului)			Context terapeutic
	Deperdiție renală (leziuni tubulare și acidoză, aminoacidurie renală, „nefrita cu pierdere de K+“		Tulburări ale funcției renale, insuficiență renală	Teste funcționale renale
	Schimbători de cationi, (hormoni CSR), prednison, DOCA etc.			Context terapeutic
	Terapia digitalică			Context terapeutic
	După resorbția unor edeme masive (și fără diuretice)			Context clinic
	Postoperator, (cu deperdiție proteică și de glicogen)			Context clinic
	Diarei, vărsături			Context clinic
	Ileus, fistule			Context clinic
	Transpirații profuze (febră etc.)			Context clinic
	Prin aport scăzut:			
	Carență alimentară (inaniție, aport alimentar redus la bolnavi gravi etc.)			Context clinic
	Alimentație parenterală (perfuzii lipidoglucidice)			Context clinic
	Anorexie mentală			Context clinic
	Sindrom Conn			Dureri musculare, parestezii, HTA, edeme, hipokaliemie și posteritic
	Boala Cushing			Context clinic Teste de investigare CSR

Tabelul XXXVI (continuare)

Afecțiuni hepatice (prin mecanisme combinate)			Probe funcționale hepatice
Acidoza diabetică (comă, post comă)			Context clinic, glicemie, *p*H-sanguin
Alcaloza metabolică			Context clinic, *p*H-sanguin
Tulburări ale glico- și proteinogenezei (sub tiroxină, insulină, testosteron); în convalescență; postoperator			Context clinic și/sau terapeutic
Ingerare prelungită de *succus liquiritiae*			
* Mioglobinurie simptomatică			Urini caracteristice
Porfirii			Urini caracteristice
Poliomielita acută la debut			Febră, eventual dureri, EMG, evoluție progresivă
Narcolepsie			Bolnavul poate fi trezit și mobilizat, EEG
Paralizii psihogene			Fără modificări clinic obiective și paraclinice

* Diagnosticul diferențial se impune numai datorită caracterului paroxistic al deficitului motor, care apare în contextul unei ionograme normale.

dar devine infinit mai simplu și mai exact cînd este analizat în termenii biopsiei musculare, EMG, enzimologiei și geneticii.

În virtutea acestei relații este inutil să se insiste asupra unor nuanțe diferențiale de ordin clinic, adesea fictive; în schimb, indicațiile metodelor de laborator sînt și rămîn suverane.

Tabelele care rezumă criteriile de diagnostic diferențial sînt axate pe o metodologie pluridimensională, bazată pe patru criterii foarte obiective, cuantificabile: morfologic, EMG, biochimic și genetic. Condiția este de a urmări etapele succesive ale diagnosticului și de a apela la prezentarea *in extenso* de la capitolul respectiv. Desigur, în primul rînd se impune o competență extremă a celor care furnizează elementele paraclinice, și idealul este ca fiecare clinician să adopte ca un violon d'Ingres sau ca un *hobby* o metodă paraclinică, pe care să fie stăpîn.

În aceste condiții de tehnicitate și competență, erorile sînt reduse la proporții decente, iar erorile excluse.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXVII

Diagnosticul diferențial al disfuncțiilor plăcii neuromotorii

	Teste biochimice	EMG 3 c·s^{-1}	EMG 30 c·s^{-1}	Teste imunologice endocrine	Acțiunea anti-CHE	Diagnostic
Oboseală nemotivată → MIASTENIA	Normale	depresie	depresie	Normale	+	„Boală“
				Patologice	±	„Simptom“
			potențare	Normale	– (pozitiv guanidine)	Eaton-Lambert Botulism
Efort → Crampe → GLICOGENOZE / MIOPATII MITOCONDRIALE	Specifice Patologice					
Efort → Crampe → SINDROM DE ISCHEMIE PERIFERICĂ						

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXVIII

Diagnosticul diferențial al polimiozitelor

Afecțiune	Deficit motor	Durere	Amiotrofii	EMG	Biopsie	Enzime	Genetica
Polimiozite	++	+	±	Eclectic	Leziuni infiltrative	+	—
Atrofie spinală Kugelberg-Welander	++	—	++	Denervare	Denervare	±	+
Polineuropatii*	++	+	+	CN	Denervare	—	±
Colagenoze	+	+	±	±	±	—	—
Fenocopii							
— facio scapulo humerale	++	—	++	Miogen	Miogen	+	+
— de centură	++	—	++	Miogen	Miogen	+	+

* proximale

Tabelul XXXIX

Diagnosticul diferențial al polimiozitelor (intragrup)

	Deficit motor	Durere	Amiotrofii	Teste caracteristice	
				Biopsie	Alte teste
Tipul A	++	+	±	Leziuni interstițiale inflamatorii	
Tipul B					
Lupus eritematos	++	+	±	Miopatie vacuolară	Celule L.E.
Periarterită nodoasă	++	++	±	Arterită necrozantă	Factor reumatoid
Sclerodermie	++	++	±	Degenerescență hialină granulară. Îngroșarea pereților vasculari	Factor reumatoid, anticorpi antinucleari
Sarcoidoză	++	±	±	Leziuni cutanate Celule Langhans	Test Kveim
Meta- sau paraneoplazică	++	+	±	Leziuni interstițiale inflamatorii	Insensibilitate la corticoterapie, paraproteine Decelarea tumorii

Tabelul XL

Diagnosticul diferențial al amiotrofiilor spinale progresive

		Diagnostic diferențial	Teste eliminatorii	Diagnostic sugerat	Teste diferențiale	Diagnostic pozitiv
Hipotonie, amiotrofii, deficit motor	distale	DMP distale	EMG, biopsie factor genetic	SLA*	Semne supraspinale	SLA
		PNP*	VCM	Eredoataxii	VCM, ataxie, factor genetic	Eredoataxii
				Sindrom Aran-Duchenne și alte variante	VCM, EMG	Aran-Duchenne
	proximale	Glicogenoze	determinări enzimatice		Debut 6 luni	forma „malignă“
		Miopatii congenitale	EMG, biopsie	Werdnig-Hoffmann	6 luni — 2 ani	forma „benignă“
		Poliomielita acută	virusologice			
		DMP de centură	Biochimice, EMG	Wohlfart-Kugelberg		
		Polimiozite subacute, cronice	Biopsie			
		Guillain-Barré	L.C.R. VCM clinic	Welander	L.C.R. VCM clinic	

* Confuzie posibilă cu SLA forma „pseudopolinevritică“

Diagnostic diferențial al polineuropatiilor motorii

Tabelul XLI

Diagnostic diferențial	Teste eliminatorii	Diagnostic sugerat	Teste diferențiale			Diagnostic pozitiv
			Evoluție	Distribuție	Tip lezional	
DMP	VCM					
ANM	VCM		Acută	Distală	Degenerescență axonală dms	Toxice, metabolice
Polio și alte viroze neurotrope	VCM	PNP		Proximală		Porfirie acută
						Guillain-Barré
Colagenoze	Mononevrită multiplex, cadrul biologic și clinic		Cronică	Distală	Degenerescență axonală	Toxice
						Carcinomatoasă
						Leproasă
						Charcot-Marie-Tooth
Diabet	Cadrul biologic		Recurentă	Difuză	Hipertrofică dms	Dejerine-Sottas
					Degenerescență axonală	Recurentă idiopatică

Scanned with OKEN Scanner

14

TERAPEUTICA AFECŢIUNILOR UNITĂŢII MOTORII

14.1. Terapia distrofiilor musculare progresive

Tratamentul distrofiilor musculare progresive constituie unul dintre cele mai dezolante capitole ale terapeuticii neurologice. Explicaţia constă, pe de-o parte, din ignorarea fondului etiopatogenic al acestor afecţiuni, iar pe de altă parte, din nihilismul pe care, în mod nejustificat, l-a inspirat determinismul genetic al afecţiunilor (133).

14.1.1. Fosfaţii macroergici

Existenţa unor impedimente de ordin energogenetic, în fibra musculară distrofică, au sugerat imediat utilizarea terapeutică a ATP (103, 104, 105), UTP (25), fosfocreatinei (3, 133) şi a unui cocktail nucleotido-nucleozidic — Laevadosin (11). Rezultatele raportate sînt foarte variate: mulţumitoare (11, 61, 103, 166), mediocre (129, 130, 131, 133) sau nule (117), reflectînd limitele metodologiei de testare ca şi gradul de neomogenitate al loturilor. Dacă se poate afirma că ameliorările clinice au mai mult un caracter subiectiv sau sînt cu totul pasagere (133), chiar într-o asigurare statistică rezonabilă, majoritatea autorilor admit că enzimograma serică (130, 131, 133, 166) şi electromiograma (1, 104) sînt influenţate de această terapie. Este clar că fosfaţii macroergici nu influenţează sensibil evoluţia naturală a procesului distrofic. Un exemplu care ilustrează dificultăţile de interpretare a efectelor terapiei îl constituie variaţiile enzimogramei serice. Reducerea titrului CPK a fost hazardat interpretată ca un efect de limitare a deperdiţiei enzimatice, realizat de donatorul de grupări fosforice macroergice, printr-un control mai eficient al permeabilităţii de membrană, scăpîndu-se însă din vedere că enzima este localizată şi în sistemul T, că dozele administrate (100—200 mg/zi) sînt neglijabile în raport cu *pool*-ul şi *turnover*-ul general al acestor metaboliţi şi că însăşi disergia căreia se adresează are doar un caracter epifenomenologic (117, 129, 130).

Singurul efect pe care se poate miza este cel general nespecific, vasodilatator, exercitat asupra circulaţ'ei metabolice a muşchiului, recunoscută ca deficitară în distrofia musculară (30). Studiile valorilor *clearance*-ului muscular cu ^{133}Xe confirmă această interpretare (133).

Scanned with OKEN Scanner

14.1.2. Hormonii anabolizanți

În ciuda unor rezultate pozitive pretinse de primele rapoarte (32, 43), terapia anabolizantă nu s-a dovedit activă asupra procesului distrofic, indiferent de structura chimică a hormonilor utilizați (8, 10, 11); din contră, asocierea anabolizanți-digitoxină a avut efecte agravante nete atît asupra evoluției clinice, cît și a tabloului histologic, atestate de biopsiile de control (67). Faptul trebuie reținut deoarece această terapie mai este încă recomandată și aplicată în unele servicii de ortopedie (15).

14.1.3. Terapia enzimatică

Terapia enzimatică apare ca cea mai rațională, afecțiunile distrofice și denervative fiind cu certitudine enzimopatii. Ignorîndu-se încă natura defectului enzimatic, s-a încercat administrarea unor coenzime cu largă distribuție în metabolismul fibrei musculare.

Hexahidrocoenzima Q_4 (CoQ_4) administrată șoarecilor cu distrofie musculară progresivă ereditară a prelungit cu 30% durata medie de viață (39). Modul de acțiune este diferit de al tocoferolilor întrucît CoQ_4 nu previne miopatia tocoferoloprivă (26). Aplicarea CoQ_4 în terapia amiotrofiilor neurogene (46) și a distrofiei musculare progresive Duchenne (159) nu a influențat evoluția naturală a acestor afecțiuni, nici rata de deperdiție enzimatică, deși a redus excreția de creatină și a ameliorat raportul creatină/creatinină.

Determinarea concentrației CoA în mușchiul distrofic a relevat valori semnificativ scăzute (131). Primele rezultate ale aplicării CoA în tratamentul distrofiilor musculare indică influențarea certă a unor parametri metabolici (135).

Intervenția coenzimelor în sisteme biologice variate și complexe, ca și complexitatea însăși a căilor de biosinteză a acestor compuși, le face mai vulnerabile și mărește riscul unui stop metabolic, în care aportul exogen ar putea avea efecte compensatorii. Rămîne de stabilit dacă și în ce măsură acest aport exogen este utilizabil în mușchiul distrofic.

14.1.4. Acidul lactic

Acidul lactic 0,15 M, propus de Tomaskiewicz (1963) fără nici o justificare concludentă, ar fi dat rezultate neverosimil de favorabile (19, 31, 167). Nici experiența noastră, nici observații foarte recente (87) nu justifică optimismul promotorilor metodei.

14.1.5. Fizioterapia

Fizioterapia dispune de cîteva măsuri simple și foarte eficiente constînd în combaterea retracțiilor tendinoase prin masaj, mișcări active și pasive, aplicații de parafină și îndeosebi prin combaterea tendinței acestor copii de a ședea turcește (168).

Excesele alimentare spre care acești copii tind și sînt încurajați de anturaj, ca o compensare a handicapului lor fizic, conduc rapid, conjugate cu limitarea inerentă a activității fizice, la un grad variat de obezitate. Miopaticul reproduce situația halterofilului la limita performanței: aproape incredibil, dar o creștere ponderală de cîteva sute de grame poate răsturna un echilibru motor precar, imobilizînd bolnavul.

Scanned with OKEN Scanner

14.1.6. Terapia ortopedică

Terapia ortopedică trebuie să fie în primul rînd conservativă, urmărind susținerea prin corsete a lordozei lombare, compensarea prin ghete ortopedice a scurtărilor tendoanelor achiliene și susținerea, prin diverse variante de structuri rigide, a solicitărilor statice cărora musculatura proximală a membrelor inferioare le face față cu dificultate.

Intervențiile chirurgicale sînt riscante și în general prohibite în tipul X-recesiv malign. În ciuda rezultatelor favorabile prezentate de Gucker (1964), Spencer (1967) și Roy (1971), indicațiile operatorii rămîn restrînse, limitîndu-se la reinserția gambierului posterior sau fasciotomia fasciei lata. Cu condiția unei selecționări corecte a cazurilor, pe baza unui testing muscular obiectiv, incluzînd criterii clinice și paraclinice, a reducerii la minimum a perioadei de imobilizare și a unei kinetoterapii postoperatorii adecvate, se poate spera o prelungire a perioadei de mobilitate cu 2 ani, ceea ce reprezintă 10% din durata de viață a acestor bolnavi. Reducerea forței musculare sub valoarea 6—7 în scara Thompson-Vignos, asociată cu creșteri doar moderate ale activității fosfocreatinkinazice serice, reducerea TUM sub 5 mm și leziuni metaplazice extinse în biopsie, constituie, din experiența noastră, contraindicații operatorii absolute.

În forma de centură, elongația tendoanelor ahiliene produce adesea revirimente în motilitatea bolnavilor. Intervenții chirurgicale bine gîndite sînt întotdeauna extrem de utile în boala Charcot-Marie-Tooth.

14.1.7. Profilaxia distrofiilor musculare

Profilaxia distrofiilor musculare este posibilă prin depistarea stării de vectoare a genelor X-recesive, ceea ce prin conjugarea tehnicilor enzimatice, EMG și morfologice se poate realiza într-o proporție de peste 90% din cazuri (63, 132).

Respingînd defetismul ca și optimismul desuet, atitudinea terapeutică trebuie să fie activă pentru că o asemenea atitudine, pe lîngă efectul enorm asupra moralului pacientului și familiei, poate realmente prelungi semnificativ perioada de mobilizare a acestor pacienți, cărora soarta le-a refuzat deliciile unei copilării fericite.

14.2. Terapia miotoniilor

Intensitatea fenomenului miotonic este influențată de o serie de medicamente, cele mai multe recunoscute ca „stabilizatoare" ale potențialului de membrană.

Chinina a fost abandonată din cauza fenomenelor secundare.

Actualmente se preferă difenilhidantoina (99) și procainamida (52, 88). Hidantoina se administrează în doze de 0,05 g de 3—4 ori pe zi. Reactivitatea la procainamidă trebuie testată cu doze inițiale de 250 mg de 4 ori pe zi, crescînd progresiv pînă la 2—4 g. Testarea obiectivă a efectului miotonolitic se realizează electromecanografic. Controlul ECG este indispensabil deoarece mulți dintre bolnavii cu distrofie miotonică prezintă tulburări de conducere atrio-ventriculară, situație în care procainamida este contraindicată.

În distrofia miotonică se impune și o terapie hormonală de substi-

Scanned with OKEN Scanner

tuţie în funcţie de particularităţile discrinice ale cazului. Influenţarea fondului distrofic al afecţiunilor este iluzorie.

Pentotalul, tiopentalul, miorelaxantele de tip decametoniu şi succinilcolină pot produce la miotonici accidente severe: bronhospasm, flaciditate exagerată, apnee. Inhibitorii sintezei colesterolului (158, 176), ca şi substanţele care mimează acţiunea parathormonului (146) agravează fenomenele miotonice. Diazepamul (129) şi Dantrolene (35) s-au dovedit inactive (128). Izoptenul a ameliorat în unele cazuri miotonia mecanică fără a o influenţa pe cea electrică (Radu şi colab., 1975 — date nepublicate). S-au raportat rezultate clinice favorabile cu L-DOPA (122).

14.3. Terapia polimiozitelor

14.3.1. Tratamentul polimiozitelor primitive

Respectarea unor principii bine fundamentate pragmatic şi teoretic este indispensabilă pentru reuşita în tratamentul singurei categorii de afecţiuni musculare curabile.

— Corticoterapia este obligatorie în toate cazurile. Asupra acestui deziderat acordul în literatură este unanim (9, 38, 98, 118, 140, 162).

— La fel de bine stabilită este necesitatea administrării unor anumiţi glucocorticoizi şi evitarea altora (derivaţii fluoruraţi), capabili să producă ei înşişi leziuni musculare (17, 84, 126). Prednisonul este preferat de majoritatea autorilor în doze de 50—60 mg/zi. Enzimogramele serice seriate constituie cel mai fidel test de urmărire a eficienţei terapeutice. Reducerea dozelor de corticoizi trebuie făcută treptat, paralel cu tendinţa de normalizare a enzimogramei. Sînt necesare, de obicei, şase luni pentru a se ajunge, printr-o reducere prudentă şi treptată a dozajului, la doza de întreţinere care variază între 7—20 mg/zi.

— Este foarte important de reţinut că terapia discontinuă riscă să antreneze recăderi, în general mai redutabile decît puseul iniţial. În orice caz, suspendarea corticoterapiei trebuie făcută în cursul unei spitalizări şi preferabil după o biopsie de control.

— Realizarea unui paralelism perfect între valorile enzimatice şi doza de Prednison este o condiţie esenţială a succesului şi permanenţei rezultatelor. Dacă în cursul terapiei se înregistrează creşteri ale valorilor enzimatice, ridicarea dozei de hormoni este obligatorie.

— Rezultatele corticoterapiei depind de precocitatea instituirii ei, de conduita corectă de aplicare în cursul evoluţiei afecţiunii şi mai ales de forma clinică. Rezultatele sînt mult mai bune în polimiozitele adultului, dar mai modeste şi variabile în formele infantile şi în mioliza acută (119).

Terapia imunosupresivă, ca şi antimalaricele de sinteză îşi găsesc indicaţii numai în situaţiile în care Prednisonul este formal contraindicat sau evident ineficient (62), ultima eventualitate creînd justificate suspiciuni asupra caracterului primitiv al leziunilor miozitice.

În asociere cu corticoizii, sau în situaţiile enumerate, medicamentele imunosupresoare au dat rezultate satisfăcătoare: Tioguanina (29), 6-Mercaptopurina (56), Metotrexat (156), Azatioprina (140). Aproximativ 30% din cazuri apar biologic controlabile

și manifestă o ameliorare clinică evidentă, fără a se fi semnalat accidente medicamentoase majore (62).

Din experiența noastră, asocierea corticoizilor cu imunosupresoarele poate avea efecte remarcabile chiar în absența unei exprese justificări imunologice, ea trebuind încercată în toate situațiile care o reclamă.

Antibioticele nu sînt indicate în terapia proceselor miozitice, iar kinetoterapia intempestivă poate avea efecte foarte nocive.

În terapia miozitei osificante s-au comunicat rezultate excelente cu Difosfonat, în doze variind între 200 și 1 000 mg/zi. Timp de șase luni nu s-a observat o recrudescență a calcificărilor (143). Cinetica ^{45}Ca și studiul balanței calcice globale au documentat reducerea vitezei de depunere tisulară, ca și a celei de rezorbție, fără a determina demineralizări osoase concomitente (174).

14.3.2. Terapia polimiozitelor secundare

Tratamentul acestui grup de afecțiuni meta- sau parasimptomatice se adresează în primul rînd maladiei de fond.

Polimiozitele paraneoplazice nu răspund la corticoterapie, iar sindromul Sjögren beneficiază mai ales în primele stadii de evoluție.

Nu există o relație strictă între ablația tumorii și remisiunea polimiozitei și nici între recădere și diseminarea metastazică (119).

Asociația Prednison-antimalarice asigură, pentru multă vreme, un control eficient al polimiozitei lupice fără visceralizare. Terapia acestei forme cu ciclofosfamidă a dezamăgit (47).

Interesările musculare din polimialgia reumatică cedează spectaculos la mici doze de Prednison (10—15 mg/zi), dar atunci cînd fenomenele arteritice tind să compromită acuitatea vizuală, se vor administra de urgență doze de 60—100 mg.

Localizările musculare ale sarcoidozei evoluează paralel cu procesul pulmonar și răspund favorabil la corticoterapie (119). Rezultatele terapeutice în polimiozita din cadrul periarteritei nodoase sînt mediocre și cu totul temporare (119).

14.4. Tratamentul paraliziilor diskaliemice

Obiectivele tratamentului sînt prevenirea crizelor paretice și terapia acestora odată instalate.

14.4.1. Tratamentul paraliziei paroxistice hipokaliemice

Prevenirea crizelor paretice rămîne încă un deziderat. Administrarea profilactică a KCl are rezultate îndoielnice, dar preparatul Slow-K, care eliberează progresiv cationul, combinat cu o dietă bogată în K^+ și cu minimum de hidrocarbonați, ar putea asigura un control mult mai eficient. Streeten (1966) recomandă o dietă hiposodată (10 mEq Na^+/zi). McArdle (1962) prescrie Clorotiazidă (250 mg/zi) sau Diclorfenamină-Daramide (50 mg/zi) în combinație cu Slow-K (1—2 g/zi). Administrarea acestor medicamente alternativ cu Spironolactona (Aldactona-A) în doze de 100—200 mg/zi pare să reprezinte schema terapeutică cea mai eficientă. Terapia continuă cu Aldactonă-A poate determina efecte secundare virilizante sau feminizante (78).

Scanned with OKEN Scanner

Pacienţii vor fi sfătuiţi să efectueze exerciţii fizice moderate, în nici un caz exagerate.

O problemă particulară o reprezintă miopatia reziduală care survine la pacienţii cu crize frecvente. Evoluţia ei este de obicei reversibilă, cu condiţia unui control eficient al frecvenţei crizelor.

Terapia crizei constă în administrarea imediată a 10 g KCl într-o soluţie zaharată slabă (50 ml glucoză 4%) rapid absorbabilă, care reversibilizează fenomenele paretice în 2—4 ore. În absenţa oricărei ameliorări în primele două ore, o nouă doză de 5 g este necesară. În mod excepţional şi numai în pericol vital, administrarea se va face intravenos cu antidotul la îndemînă ($CaCl_2$). Bolnavul va fi permanent şi riguros monitorizat ECG şi prin ionograme repetate, deoarece modificările bioelectrice şi electrolitice anticipează remisia clinică, semnalizînd în timp util supradozajul.

14.4.2. Tratamentul adinamiei episodice hiperkaliemice

O ameliorare evidentă, atît a severităţii, cît şi a numărului crizelor, se realizează prin administrarea diureticelor natriuretice şi kaliuretice. Inhibitorul de lungă durată al anhidrazei carbonice (Daramide 50—100 mg/zi), Clorotiazida şi Hidroclorotiazida sînt utilizate singure sau în asocieri medicamentoase. Carson şi Pearson (1964) raportează rezultate excelente asociind Acetazolamida cu Hidroclorotiazida şi corectînd ocazional excreţia excesivă de K prin aport exogen.

Fenomenele paramiotonice asociate răspund la Procainamidă sau Difenilhidantoină.

Bolnavii trebuie încurajaţi să execute exerciţii fizice moderate, în mod regulat.

Crizele paretice spontane sînt numai în mod excepţional de o severitate care să impună o terapie activă. Aceasta constă în administrarea de Calciu gluconic (1—2 fiole intravenos) şi *in extremis* Clorotiazidă sau glucoză cu insulină.

14.4.3. Tratamentul formei normokaliemice

Administrarea regulată de Acetazolamidă (250 mg/zi) şi 9-Fluorohidrocortizon (0,1 mg/zi) previne orice manifestare paroxistică. Crizele paretice sînt rapid combătute de ingestia de sare.

14.5. Terapia polineuropatiilor

Posibilităţile de influenţare terapeutică a polineuropatiilor variază în raport cu etiopatogeneza lor.

14.5.1. Tratamentul neuropatiilor dismetabolice primitive

Tratamentul neuropatiilor dismetabolice primitive rămîne iluzoriu deoarece viciul metabolic este încă ignorat. Vitaminoterapia, anabolizanţii, electroterapia au o eficacitate cu totul limitată.

14.5.2. Tratamentul polineuropatiilor secundare

Tratamentul polineuropatiilor secundare se adresează afecţiunii de fond (75).

Scanned with OKEN Scanner

Neuropatia paraneoplazică este susceptibilă de ameliorări după exereza tumorii, dar este frecvent agravată de citostatice (7). Desigur, în această situație considerentele de ordin vital sînt cele care primează.

Polineuropatiile infecțioase beneficiază net de antibiotice, corticoterapie, vitamine și electroterapie (90).

Polineuropatiile toxice recunosc o terapie etiologică — eliminarea toxicului prin asanarea mediului poluat — și una patogenică, constînd în inactivarea sa sub forma unor compuși areactivi (chelarea metalelor grele cu EDTA, BAL, Penicilamină etc.).

Polineuropatiile autoimune, al căror prototip este sindromul Guillain-Barré, răspund favorabil la corticoizi și la medicația imunosupresivă (33, 112, 113, 178). Formele cu debut supraacut și cu evoluție ascendentă tip Landry impun asistență respiratorie și terapie antiinflamatoare și imunosupresivă intensivă.

Imunosupresoarele, în special Azatioprina, sînt recomandate în toate polineuropatiile de etiologie neprecizată, refractare la corticoterapie, în special dacă evoluția are un caracter recurent (49, 113, 178).

Neuropatia diabetică se ameliorează cu un sensibil decalaj în timp față de momentul echilibrării bolii hiperglicemice și nu rareori tulburările de conductibilitate nervoasă persistă, fapt care atestă condiționarea multifactorială a acestei complicații (72, 144). Aceeași remarcă este pertinentă și în cazul neuropatiei uremice, care din punct de vedere evolutiv nu mimează fidel comportamentul sindromului umoral rectificat prin hemodializă (69).

VCM și VCS se pot apropia de normalitate la diabetici, în special în stadiile subclinice ale neuropatiei, prin administrarea de Cocarboxilază sau de Lipotiaminpirofosfat. Există indicații contradictorii asupra rolului variațiilor magneziemiei în evoluția neuropatiei uremice.

Polineuropatiile carențiale (etilică, în sindromul de malabsorbție etc.) sînt influențate de terapia de substituție, constînd în corectarea disfuncțiilor exocrine digestive și a factorilor vitaminici, recunoscuți ca deficitari și totodată indispensabili funcției neurotrofice (complexul B, acizii grași nesaturați, colina, acidul orotic etc.) (14, 37).

Criteriile de apreciere obiectivă a efectelor terapeutice sînt date de evoluția clinică și EMG (VCS și VCM); ele nu sînt strict corelabile. Polineuropatiile constituie un domeniu vast, de interferență a numeroase specialități, ceea ce obligă la o activitate de echipă.

14.6. Tratamentul miasteniei

Tratamentul defectelor sinaptice și în special terapia miasteniei consemnează actualmente o situație doar aparent paradoxală: pe de o parte, disponibilități farmacodinamice remarcabile, pe de altă parte, incidența impresionantă a accidentelor iatrogene, de unde concentrarea competenței în mîna unui grup restrîns de inițiați, ceea ce face ca tratamentul acestor cazuri să devină o problemă de hiperspecializare (16).

Experiența a arătat (101) că dispensarizarea miastenicilor la nivelul cîtorva centre, dispunînd de personal competent și dotare corespunzătoare,

Scanned with OKEN Scanner

a redus, în decurs de 30 de ani, mortalitatea la acest grup de pacienţi de la 90% la sub 10%. Aceste date statistice sînt suficiente pentru a pleda în favoarea raţionalizării terapiei antimiastenice, care se adresează unui grup deloc neglijabil de pacienţi (prevalenţa afecţiunii 1 : 10 000).

Actualmente, încă numeroase decese sînt condiţionate iatrogen. Criza colinergică este indusă multor bolnavi prin aplicarea fără discernămînt a unor principii terapeutice valabile în general, dar a căror aplicare în particular presupune o atentă nuanţare.

14.6.1. Medicaţia anticolinesterazică

Deşi excesul de colinesterază la nivelul plăcii motorii nu a putut fi demonstrat niciodată ca factor cauzal al blocului miastenic, introducerea Fizostigminei, de către M. Walker (1934), în terapia antimiastenică, a schimbat radical prognosticul afecţiunii.

Prostigmina (Miostin) este drogul care a rezistat probei timpului, constituind punctul de plecare pentru o largă serie de derivaţi cu acţiune terapeutică mai eficientă şi mai controlată, în detrimentul efectelor secundare.

Dozele de Miostin — strict individuale — sînt foarte variabile în funcţie de gravitate şi de solicitările fizice şi psihice cotidiene, variind între 15—600 mg/zi. S-au semnalat cazuri de oboseală musculară fără suport miastenic confirmat EMG, manifestînd o toleranţă incredibilă la Prostigmină, fără accidente dar şi fără efect terapeutic (100). Absorbţia drogului este rapidă dar neuniformă, efectul prompt (la 30 minute), dar de scurtă durată (2—3 ore).

Mestinonul (Piridostigmine bromide) elimină unele dintre dezavantajele Prostigminei, fiindu-i preferat atît de pacienţi, cît şi de medici. Acţiunea este de durată (3—8 ore), rezorbţia lentă şi uniformă, calităţi care îl recomandă ca un excelent medicament pentru terapia ambulatorie. Doza de seară asigură bolnavului o odihnă nocturnă continuă de minimum şapte ore. Efectele de cumulare sînt posibile. Se preconizează preparate retard (148), dar eficacitatea lor rămîne încă de testat. Din experienţa personală, aceste preparate dau bune rezultate doar în formele strict oculare.

Mytelase (Ambenonium chloride, WIN-8007) posedă o acţiune ceva mai prelungită decît a Mestinonului, dar limita de securitate este mai redusă, iar efectele muscarinice minore, mascate de intensitatea efectelor asupra sinapselor centrale, creează dificultăţi de diagnostic în timp util al crizei colinergice. Dozele variază între 5—100 mg în 3—4 doze.

Echivalenţele dozelor pentru cele trei preparate antimiastenice de bază sînt redate în tabelul XLII.

Tabelul XLII

Dozele echivalente pentru principalele medicamente anticolinesterazice (mg)

Produsul	Per oral	Injectabil
Miostin	15	1
Mestinon	60	—
Mytelase	25(155) 5—6(100)	—

In paranteze sursa bibliografică.

Ubretidul (BC-51) a fost realizat prin grefarea a două resturi de Neostigmină pe o catenă polimetile-

nică [Bromura de hexametilen-bis (N-metilcarbamilpiridin-ester)], în intenția de a potența și prelungi acțiunea anticolinesterazică a Neostigminei (66, 115). Doza optimă se stabilește prin tatonare, începînd cu 5 mg/zi în doză unică, crescînd progresiv săptămînal cu 2,5 mg pînă la o doză maximă de 12,5 mg. Asocierea cu alte anticolinesterazice nu este recomandabilă, iar în condiții obligatorii, produsul asociat va preceda sau succeda cu minimum două ore administrarea Ubretidului.

Deși acțiunea prelungită a produsului l-ar recomanda prin excelență pentru terapia ambulatorie, atît Simpson (1969), cît și experiența personală consideră încă necesare verificări în condiții de spitalizare.

Experimental s-a demonstrat (36) că terapia cronică cu anticolinesterazice are efecte notabile asupra morfologiei și funcției PNM. Aparatul subneural suferea leziuni degenerative, preferențial în fibrele T_1. Parametrii histometrici ai PNM nu apar însă semnificativ modificați la om.

MEPP pierd din amplitudine, dar nu își modifică frecvența și conținutul cuantic, iar Pm nu apare afectat. Aceste modificări sugerează un efect advers al anticolinesterazicelor în cura cronică asupra transmisiei sinaptice, ceea ce ar putea constitui mecanismul responsabil de apariția rezistenței la anticolinesterazice observată la unii pacienți.

Alchilfosfații, blocanți ireversibili ai colinesterazei, păreau inițial compușii ideali pentru terapia miasteniei, dar posibilitățile limitate de control și mai ales efectele intense asupra sinapselor centrale au impus abandonarea lor.

Echothiophate (2-dietoxifosfiniltioetil-trimetil-amoniu) este o moleculă hibridă combinînd un ester fosforic cu un amoniu cuaternar (164). A fost utilizat de Foldes și colab., (1966) în tratamentul miasteniilor necontrolabile cu preparatele clasice. Medicamentul ar fi indicat în cazurile grave dar stabile. Echothiophate nu va fi asociat niciodată cu Mytelase.

Germine diacetat — alcaloid extras din *veratrum* — a fost recomandat în asociere cu un anticolinesterazic major, în terapia formelor predominant bulbare (40).

Licoramina (Galantamina) ar avea un efect preferențial asupra musculaturii bulbare și oculare (157), dar nu poate constitui decît o terapie adjuvantă.

14.6.1.1. Incidentele și accidentele terapiei anticolinesterazice

14.6.1.1.1. Criza miastenică

Subdozajul medicației anticolinesterazice sau administrarea unor droguri (tabelul XLIII) pot agrava simptomatologia. O atenție deosebită se impune asupra cunoașterii acțiunii blocante sinaptice a unor antibiotice (125) ca Polimixina (102), Streptomicina (68, 82), Reverin (53, 177). Antidotul cel mai eficient, dar nu universal activ în blocul sinaptic prin antibiotice, este Calciul (79, 92, 123).

Deteriorarea stării miastenicilor poate fi cauzată de eforturi fizice exagerate, emoții, intercurențe, sarcină și travaliu, sau de însăși evoluția afecțiunii (120). Agravările din perioada ovulației pot fi controlate cu terapia anticoncepțională (44). Hipertiroidismul, chiar latent, poate supralicita necesitățile de anticolinesterazice. Tratamentul cu ^{131}I este cel mai indicat în asemenea situații.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial clinic al crizei miastenice cu criza colinergică este în general dificil, cu atît mai mult cu cît trecerea de la o formă la cealaltă poate fi insesizabilă. Testul electro-farmacodinamic cu Tensilon (Edrophonium) este în aceste situații indispensabil, deoarece permite „titrarea" intensității blocului miastenic sau al celui de hiperpolarizare.

Tabelul XLIII

Medicamente cu acțiune blocantă asupra plăcii neuromotorii

Contraindicații absolute	Contraindicații relative	Admise în doze minime
Curarizante și alți miorelaxanți Chinina, chinidina Opiaceele Eterul, cloroformul Neomicina, Polimixina B	Hipnotice (inclusiv barbiturice) Hormonii tiroidieni Streptomicina Tetraciclinele Anticoncepționalele	Diazepam Imipramina Clorpromazina Meprobamat

Tehnica testului cu Tensilon. Testul se va executa de preferință în laboratorul de EMG, cu pacientul pregătit pentru un examen de stimulo-detecție. Se aspiră Tensilon într-o seringă de tuberculină și se injectează intravenos cîte 0,1 ml (1 mg) la fiecare 30 de secunde, urmărindu-se efectele clinice (fasciculații ale mușchilor orbiculari, crampe abdominale) și EMG (gradul de corectare al depresiei potențialului evocat de unitate motorie la frecvențe de stimulare de 3 și 30 c/sec). Injectarea se sistează imediat după apariția primelor semne de supradozaj. Durata acțiunii Tensilonului fiind efemeră (1—2 minute), accidentele sînt excepționale.

Niciodată doza test nu va depăși 2 mg.

Dacă în cursul testului starea bolnavului se agravează, se instituie imediat terapia crizei colinergice; dacă din contră are loc un revirement pasager, ridicarea dozei de anticolinesterazic se impune, fiind vorba de o criză miastenică (55). De fiecare dată cînd se suspectează o criză colinergică iminentă, se recomandă ca testul de confirmare cu Tensilon să fie precedat de administrarea Atropinei care, fără a suprima efectele nicotinice ale anticolinesterazicelor, protejează bolnavul, atît contra complicațiilor centrale, cît și de cele de tip muscarinic.

Compensarea crizei miastenice se realizează prin suplimentarea dozei de anticolinesterazice sub formă injectabilă și sub control respirator. Ventilația pulmonară dificilă sau disfagia severă impun traheostomia de urgență, asigurarea respirației asistate, corectarea hipokaliemiei și reactualizarea dozajului anticolinesterazicelor, administrate în toată perioada critică injectabil, sub controlul reactivității la Tensilon (76).

În condițiile unei vizibile insensibilități a receptorului la mediatorul colinergic, se recurge *in extremis* la curarizarea bolnavului pentru o perioadă de 40 de ore, în condiții de monitorizare cardio-respiratorie, după care se reia terapia cu anticolinesterazice în doze progresive, testîndu-se noua sensibilitate sinaptică (23, 25). Asocierea ACTH la medicația anticolinesterazică este uneori recomandată (101, 163).

14.6.1.1.2. Criza colinergică

Criza colinergică reprezintă cel mai redutabil accident al terapiei anticolinesterazice. Frecvența sa crește paralel cu accesibilitatea la medicație, reprezentînd actualmente prin-

Scanned with OKEN Scanner

cipala cauză de deces și fiind, în enorma majoritate a cazurilor, condiționată iatrogen. Erorile de conduită terapeutică care generează cel mai frecvent accidentele colinergice se pot grupa în trei categorii:

1) Tendința de corectare integrală a simptomatologiei miastenice neglijează o realitate importantă și anume sensibilitatea diferențiată a grupelor musculare la anticolinesterazice, ca și corolarul său, interesarea diferențiată a musculaturii în procesul lezional. Nu rareori intenția de a corecta integral ptoza palpebrală a unei miastenii oculare pure, prin excelență benignă, antrenează, prin ridicarea necontrolată a dozelor, un bloc de depolarizare la nivelul musculaturii respiratorii, care poate avea consecințe fatale. Controlul diametrului pupilar (diametrul minim 2 mm la lumina camerei) și apariția fasciculațiilor, prima dată în teritoriile musculare normale, anticipează în timp util criza, a cărei iminență este confirmată de testul cu Tensilon.

Nu trebuie scăpată din vedere fragilitatea funcției sinaptice, care pendulează între blocul de depolarizare și cel de hiperpolarizare cu o rapiditate care reduce șansele de a surprinde momentul normofuncțional. Atitudinea cea mai corectă rămîne prudența: este de preferat un bolnav ușor subcompensat, iluziei unei compensări „ideale", care nu rareori înseamnă criză colinergică iminentă; aceasta cu atît mai mult cu cît supradozajul, ca și subdozajul, se traduc prin aceeași senzație de epuizare.

2) Asocierile medicamentoase de rutină, unele verificate ca ineficiente (Efedrina, Strichnina), altele (Atropina) anulînd simptome-alarmă, au darul de a induce în eroare pe cel mai experimentat terapeut. Administrarea Atropinei în mod rutinier la miastenici are același efect derutant ca și administrarea opiaceelor într-un caz de abdomen acut.

Asocierile între medicamentele anticolinesterazice sînt de asemenea contraindicate din cauza caracterului hazardat al rezorbției cu pericolul acumulării. Se va administra întotdeauna un singur medicament în ritmul și în dozele strict individualizate cazului, ritm și doze care pot varia de la zi la zi, în funcție de factori multipli: intercurențe, stress și agravările sau remisiunile „spontane" (175).

3) Ignorarea fondului morbid al cazului îl privează de o terapie etiopatogenică și obligă pe terapeutul neavizat la supradozări periculoase. De aceea, este indispensabilă precizarea apartenenței cazului la categoria miastenie-boală sau — cum se observă din ce în ce mai frecvent — la cea mult mai largă a sindromelor miastenice. Fatigabilitatea crescîndă a unor bolnavi, greșit atribuită unei rezistențe la anticolinesterazice, este adesea consecința unor leziuni musculare organice (sindromul miastenic-miopatic).

Efectele secundare ale supradozajului medicamentelor anticolinesterazice sînt expuse în tabelul XLIV. Apariția fenomenelor din categoria celor subliniate impune suspendarea imediată a medicației și administrarea injectabilă a antidotului, terapia antimiastenică fiind reluată după o întrerupere de minimum 24 de ore cu jumătate din doza care s-a dovedit toxică.

Apariția simptomelor nesubliniate necesită întreruperea imediată a medicației, administrarea *per os* a antidotului și reducerea dozei ur-

Scanned with OKEN Scanner

mătoarei zile cu o jumătate de tabletă, indiferent de preparatul utilizat.

Tabelul XLIV

Efectele secundare supradozajului medicamentelor anticolinesterazice

Nicotinice	Muscarinice
Oboseală	Lacrimaţie abundentă
Tensiune anxioasă	Hipersalivaţie
Diplopie accentuată	
Fasciculaţii musculare	Diaree
Crampe musculare	
Cefalee	
Mioză sub 2 mm	
Stare confuzivă	*Greaţă—vomă*
Vertij	*Crampe abdominale*
Dizartrie	*Facies congestiv*
	Micţiuni imperioase tenesme
	Bradicardie — COMA

Tratamentul crizei colinergice se va face numai în condiţii de spitalizare, cu posibilităţi de asistenţă respiratorie pentru perioada de suspendare a medicaţiei anticolinesterazice.

Atropina administrată intravenos combate fenomenele secundare muscarinice. Utilizarea medicamentelor din grupul oximelor 2-PAM (Piridin-2-aldoxima) şi P-2-S (Metasulfonat) ca antidoturi a dat rezultate contradictorii. Howard (1966), Szobor (1970) le consideră dificil de mînuit şi inutile, dacă se poate asigura o asistenţă respiratorie pozitivă. Tether (1967) recomandă Protopam (2-piridinaldoxim-metachloride) 50 mg intravenos la fiecare 30 secunde pînă la ameliorarea situaţiei, eventualul supradozaj fiind corectat cu Tensilon.

Terapia anticolinesterazică va fi reluată numai după ce două probe consecutive cu Tensilon, efectuate la o oră interval, vor atesta reapariţia sensibilităţii la medicament în condiţiile unei depresii miastenice (101, 155). Se va acorda o atenţie deosebită efectelor de cumulare proprii medicamentelor cu acţiune prelungită (Mytelase, Mestinon), a căror frecvenţă maximă de administrare nu va depăşi în general 3—4 doze pe zi. Terapia cu neostigmină, prelungită pînă la 14 săptămîni induce modificări proliferative ale PNM la animalul de experienţă, care însă ulterior se atenuează (148 a). Este improbabil că aceste modificări să interfereze efectele terapeutice ale drogului la om.

În schimb, s-a semnalat un sindrom de malabsorbţie selectiv pentru piridostigmină la unii miastenici precar controlabili terapeutic (23 a).

14.6.2. Terapia imunosupresivă

Concomitenţele imunopatologice frecvente în sindroamele miastenice au sugerat utilizarea terapiei imunosupresive.

14.6.2.1. Terapia cu ACTH

Terapia cu ACTH, aplicată în premieră de Torda şi Wolff (1951), şi-a creat treptat un loc privilegiat în arsenalul terapeutic al miasteniei.

Indicaţiile exprese ale ACTH-ului sînt cazurile grave şi medii, dificil controlabile prin terapie anticolinesterazică, fără, dar în special cu modificări imunologice (20, 58, 106, 111, 151, 171), pregătirea preoperatorie pentru timectomie şi starea posttimectomie (58), precum şi

Scanned with OKEN Scanner

tendința spre criza miastenică (51) sau colinergică (106).

Contradicțiile vizează cazurile de miastenie oculară și formele generalizate, bine compensate cu doze rezonabile de anticolinesterazice.

Schema terapeutică eficientă constă în cure intensive (100 U.I./zi) de scurtă durată (10 zile). O agravare a simptomatologiei miastenice este de așteptat între ziua a doua și a șaptea ale curei (20, 54, 58, 106, 151). Analiza electromiografică a acestei deteriorări (50, 107, 124), a relevat două aspecte contradictorii: pe de o parte, depresia răspunsului evocat de stimuli repetitivi, pe de altă parte, absența oricăror modificări de amplitudine a potențialului evocat de stimuli supramaximali unici în faza de deteriorare clinică în comparație cu parametrii din perioada de compensare, antinomie pe care autorii o interpretează ca expresie a dificultăților de resinteză a ACH.

Uneori decompensarea sinaptică este atît de gravă încît impune asistență respiratorie; este necesar deci ca terapia cu ACTH să se practice numai în condițiile unui control sinaptic riguros și a posibilităților optime de respirație asistată. În aceste condiții, agravarea pasageră a funcției musculare nu reclamă, decît cu totul excepțional, suprimarea terapiei cu Corticotropină. Deși s-a exprimat opinia că Spironolactona nu influențează incidența și gravitatea crizelor miastenice din cursul terapiei cu ACTH (171), experiența proprie recomandă asocierea inhibitorilor acțiunii Aldosteronului, cărora dealtfel li se recunoaște calitatea de adjuvanți în terapia miasteniei (89, 123, 149), corectînd valorile $K_{(i)}$ muscular (109).

Rezultatele terapiei cu ACTH sînt unanim apreciate ca favorabile (20, 58, 106, 111, 136, 151, 171). Incidența deceselor în cură este sub 4% (107), procent deloc exagerat ținînd cont că terapia se adresează cazurilor grave sau disperate și este, în orice caz, mult inferior pierderilor înregistrate prin crize miastenice sau colinergice. Ameliorările sînt aproape constant semnalate în 80—90% din cazuri (20, 54, 127, 171), iar durata lor variază de la cîteva săptămîni pînă la peste un an. Durata remisiunilor poate fi prelungită printr-o terapie de întreținere constînd în doze bilunare de 50 U.I. ACTH-retard (20, 106). Cazurile sensibilizate la hormonul de extracție beneficiază de preparatele sintetice (Synacten) (57). Rezultatele favorabile sînt mai vizibile în cazurile grave, mai durabile în formele medii și fără nici o legătură cu intensitatea conflictului imunitar (106). Ele constau nu numai dintr-un reviriment clinic, obiectivat de testele de deficit motor și de electromiogramă, dar — fapt capital — și din reducerea semnificativă a dozelor de anticolinesterazice, pînă atunci la limita periculozității, ca și a rezistenței la aceste medicamente, fenomen care obligă să se recurgă la terapia hormonală (107, 136). Unele insuccese au fost atribuite insuficienței corticosuprarenale latente (21).

14.6.2.2. Terapia cu hormoni corticosteroizi

Deși în tentativele inițiale corticoizii au dezamăgit în terapia miasteniei (96, 153), determinînd o deteriorare rapidă a simptomatologiei, reactualizarea metodei (172, 173) a demonstrat că nu medicamentul, ci schema de tratament era necorespunzătoare. S-a propus o schemă constînd în doze masive de Predni-

Scanned with OKEN Scanner

son (100 mg/zi), alternînd cu zile de pauză, pe o perioadă variind între şase şi 17 luni (174); rezultatele sînt favorabile în primele zile, realizîndu-se într-un caz o remisiune totală după patru luni, care s-a menţinut timp de 13 luni (73).

Într-un studiu comparativ, Brunner şi colab. (1972) conclud asupra identităţii rezultatelor, efectelor secundare şi indicaţiilor ACTH şi corticoizilor de sinteză, în terapia unor cazuri bine selecţionate de miastenie. S-a menţionat că instituirea unui dozaj progresiv ar evita dificultăţile respiratorii semnalate la 70% din cazuri (77). Această incidenţă a accidentelor respiratorii, inferioară celei semnalate în cursul curelor cu ACTH, ar fi un element de opţiune pentru corticoizi.

Mecanismul de acţiune al ACTH şi corticoizilor în miastenie

În acest context se impun analizate cîteva aspecte complexe şi adesea contradictorii relevate de studiul acţiunii corticoizilor asupra funcţiei sinaptice.

— Identitatea sau diversitatea de mecanisme de acţiune? Se poate considera cu minime şanse de eroare că efectul ACTH este mediat de corticoizi; însăşi identitatea efectelor terapeutice pledează în acest sens. Iar insuficienţa secretorie corticosuprarenală, aşa cum demonstrează testul la Metyrapone, este o excepţie în miastenie (108). Rămîne totuşi de descifrat de ce această acţiune bifazică a ACTH este specifică miasteniei şi nu se exercită asupra PNM normale (107).

— Care este mecanismul de acţiune? Puţin probabil că acest mecanism este direct, căci numai administrarea cronică a corticoizilor determină modificări morfologice şi ale activităţii AChE a PNM (170), în timp ce în experiment acut sînt inofensivi (107).

O serie de fapte experimentale (116) sugerează o interacţiune adversă între corticoizi şi anticolinesterazice, ceea ce ar putea explica colapsul sinaptic din primele zile ale curei cu ACTH şi corticoizi, evitabil deci prin diminuarea sau chiar suspendarea terapiei anticolinesterazice (174). O alternativă teoretică ar fi aceea că antagonismul corticoizi-anticolinesterazice nu este obligatoriu echivalent cu interferarea acţiunii postsinaptice a medicamentelor.

Într-o serie de experienţe riguroase, utilizînd o tehnologie foarte laborioasă, Abramsky şi colab. (1975) au demonstrat că limfocitele miastenicilor manifestă o sensibilizare intensă în cultură în prezenţa receptorului colinergic, sensibilizare care dispare la bolnavii supuşi corticoterapiei. Hidrocortizonul interferează în mod diferit faza de sensibilizare şi faza efectoare a limfocitelor citolitice: pe de o parte îmbogăţeşte cultura cu elemente sensibilizate eliminînd celulele areactive imunologic, pe de altă parte inhibă acţiunea citolitică a clonelor imunocompetente selecţionate (24); acest mecanism bimodal se calchează satisfăcător pe reactivitatea bifazică a funcţiei sinaptice a miastenicilor în cursul terapiei steroide.

Leeuwin şi Walters (1977) studiind efectele corticosteroizilor asupra blocului sinaptic hemicolinic, conclud asupra unui defect în reciclarea colinei în sinapsa miastenică, reciclare stimulată de terapia hormonală (85 a).

Se cunosc anumiţi compuşi steroidici capabili să blocheze PNM la om, dar această acţiune nu este con-

Scanned with OKEN Scanner

secința structurii steroide, cît a celei cuaternare a acestor compuși (6).

Date foarte recente (4) acreditează posibilitatea unei intervenții stimulatoare directe a cortizonului în sinteza, eliberarea și acțiunea pe receptor a mediatorului colinergic, deoarece hormonul este capabil să anuleze atît blocul indus de d-Tubocurarină, cît și cel produs de Hemicolină.

14.6.2.3. Drenajul limfatic toracic

Drenajul limfatic toracic a produs o evidentă ameliorare la 12 pacienți miastenici, permițînd reducerea dozei de anticolinesterazice. Ameliorările erau de durată (14 luni), iar întreruperea drenajului producea agravări prompte (12, 13). Injectarea de IgG izolat din limfa acestor pacienți, dar nu și a suspensiei celulare din aceeași sursă, agrava rapid starea pacienților.

14.6.2.4. Terapia „țintă"

Terapia „țintă" cu rezultate promițătoare a fost inaugurată de Aureggi și colab. (1970), tratînd două cazuri cu imunoglobuline antilimfocitare. În ambele cazuri, reactivitatea la Mestinon s-a ameliorat și bolnavii au traversat fără complicații perioada intra- și posttimectomie. Rezultate similare au mai fost consemnate ulterior (85, 137).

S-au raportat recent rezultate încurajatoare după administrarea de ser antitimocitic (7 a). Este interesant că Lapis și colab. (1977) consideră că numărul redus de celule mioide în timusul miastenicilor nu justifică incriminarea lor ca sursă antigenică (81 a).

14.6.2.5. Imunosupresoarele de sinteză

Azatioprina (100 mg/zi) a fost asociată terapiei anticolinesterazice de către Delwaide și colab. (1967) cu rezultate favorabile, indiferent de contextul imunologic. Autorii belgieni preferă chiar Imuran-ul terapiei cu ACTH. Metrens și colab. (1969), utilizînd 6-mercaptopurina, Aminopterina și Imuran-ul, pe un lot de 38 de miastenici, obțin 30 de rezultate favorabile și o singură agravare, fără alte incidente sau accidente iatrogene. Pe un lot lărgit, același grup confirmă rezultatele anterioare (94).

14.6.2.6. Denervarea sinusului carotidian

Denervarea sinusului carotidian este o intervenție grevată de o mortalitate net superioară timectomiei, iar rezultatele raportate sînt net inferioare (161) și a fost abandonată.

14.6.3. Timectomia

Indicațiile timectomiei în miastenie s-au lărgit foarte mult de la prima intervenție practicată de Blalock și colab. (1934), odată cu ameliorarea posibilităților de reanimare (83, 114), cu perfecționarea medicației preanestezice și anestezice, evitîndu-se curarizantele, dar facilitîndu-se în schimb o „curarizare fiziologică" prin reducerea sau sistarea anticolinesterazicelor sub control respirator (95). Este permisă utilizarea cu prudență a Succinilcolinei (1 mg/kg), a Pentotalului diluat (2,5%) și a Fluothanului, fiind totodată contraindicate anestezicele iritante de tip eter (27, 42, 114, 152).

Scanned with OKEN Scanner

Abordarea transcervicală a timusului (114) a redus sensibil şocul operator.

Indicaţiile timectomiei sînt:

— timectomia de necesitate: miastenia cu timom;

— timectomia circumstanţială: miasteniile instabile necesitînd doze crescînde de anticolinesterazice, cu timus restant hiperfuncţional;

— contraindicaţii formale pentru operaţie le constituie miastenia oculară şi sindroamele miastenice cu fond patogenic precizat, exclusiv cele prin mecanism imunogen, fără simptome radiologice sau scintigrafice de timus restant.

Investigarea radiologică şi scintigrafică (^{75}Se-metionină) repetată trebuie să persevereze în a preciza existenţa ţesutului glandular normal sau tumoral înainte de a se decide intervenţia (126).

Perioada decisivă în recuperarea bolnavului este cea postoperatorie, cînd se realizează readaptarea medicaţiei la noul nivel funcţional sinaptic. Mortalitatea postoperatorie a scăzut de la 20% în 1960, la 2,9% în 1969 (114) şi 1,3% în 1972 (86). Mortalitatea tardivă depinde de structura histologică a ţesutului timic, de existenţa unor micronoduli aberanţi (86) şi se cifrează la 8%.

Rezultatele postoperatorii constau în:

— Stabilizarea reactivităţii la anticolinesterazice şi adesea reducerea semnificativă a necesităţilor de drog. Remisiunile nu sînt imediate, ele apar după o latenţă de ani (chiar după 8 ani!), ceea ce sugerează epuizarea progresivă a unui mecanism autoimun amorsat de timus (42, 64, 83, 114, 150, 152). În sprijinul acestei aserţiuni trebuie citată corelaţia foarte semnificativă existentă între latenţa şi gradul ameliorării, pe de o parte, şi numărul de centrii germinativi prezenţi în produsul excizat, pe de altă parte (114, 137). Mortalitatea postoperatorie imediată şi tardivă apare de asemenea mai strict corelabilă cu numărul centrilor germinativi, decît cu orice alt test imunologic, structura histologică a timusului fiind elementul care decide în ultimă instanţă evoluţia clinică ulterioară.

Nu s-a observat nici o corelaţie între efectele timectomiei şi modalităţile de metabolizare şi excreţie ale ^{14}C-Piridostigminei (80).

— Remisiuni şi ameliorări foarte constante, spre deosebire de remisiunile spontane care apar în formele oculare (25% din cazuri) şi au un caracter pasager (101). Peste un sfert din bolnavii timectomizaţi ajung în următorii ani să se dispenseze de tratamentul anticolinesterazic (114). Remisiunile sînt mai constante la bolnavii fără timom; o recădere tardivă a unui timectomizat semnifică aproape constant o recidivă tumorală (114). Există şi posibilitatea de regenerare a timusului netumoral, în special la pacienţii vîrstnici (114); extirparea completă a tumorii incapsulate nu exclude existenţa ţesutului timic aberant inabordabil chirurgical (121).

Precocitatea intervenţiei este o condiţie a succesului (74), întrucît s-a observat o multiplicare rapidă din primele stadii de boală a centrilor germinativi, în special la femeile încadrate în categoria a III-a (74, 138).

Un alt risc al temporizării timectomiei este malignizarea potenţială (48), prognosticul pacienţilor cu tumoare decelabilă fiind mai rezervat (86, 114). Recăderile semnifică aproape fără excepţie o recidivă a

Scanned with OKEN Scanner

tumorii timice sau ablația incompletă a țesutului timic hiperfuncțional. Țesutul glandular ectopic sau rezidual a fost găsit la majoritatea necropsiilor miastenicilor decedați care suferiseră timectomii pentru timom. Forma invazivă a timomului malign rămîne actualmente cea mai frecventă cauză de mortalitate postoperatorie.

Timectomia precedată de radioterapie a dat rezultate semnificativ superioare, probabil în urma diminuării *in vivo* a numărului de centrii germinativi (147). Timectomia are probabil ca efect reducerea sensibilă a *pool*-ului limfocitelor imunocompetente; durata medie de viață lungă a acestor elemente explică caracterul retardat al ameliorării clinice (107).

Timectomia reduce în cursul următoarelor nouă luni la 34% proporția limfocitelor tip T circulante (143 a).

14.6.4. Radioterapia

Rezultate favorabile după iradierea timusului au fost comunicate de Phillips și Buschke (1967) și Schulz și Schwab (1971), dar proporția lor este inferioară rezultatelor timectomiei. Doza recomandată este de 3 000 r. Pacienții timectomizanți prezintă remisiuni și ameliorări mai durabile și mai evidente dacă operația era precedată de iradiere. Această succesiune s-a dovedit foarte oportună în cazurile în care caracterul capricios al evoluției miasteniei ar fi justificat o timectomie circumstanțială, căreia însă instabilitatea funcției sinaptice îi conferea un risc deosebit.

Radioterapia reprezintă metoda de elecție în tratamentul tumorilor timice inoperabile.

Complicațiile radioterapiei constau în modificări pulmonare caracteristice fibrozei de iradiație, dar incidența lor la miastenicii tratați a fost foarte redusă (101).

14.6.5. Tratamentul sindroamelor miastenice

Sintropia miastenie-afecțiuni autoimune aduce pe prim plan terapia imunosupresivă și ACTH. Aproape fără excepție, odată cu instituirea controlului asupra conflictului imunitar, necesitățile de anticolinesterazice se impun reevaluate, sensibilitatea receptorului fiind decisiv influențată de contextul imunopatologic (155). Reducerea dozelor este regulă, iar independența de drog posibilă. O mențiune specială justifică asocierea miastenie-astm bronșic, în care ACTH reprezintă indicația de elecție, iar Efedrina este justificată mai mult decît prin tradiție.

Disfuncțiile endocrine, în special hipertiroidiile, pot agrava sau chiar induce fenomene miastenice. Numai după compensarea disfuncției endocrine se poate aprecia gravitatea reală a defectului sinaptic.

14.6.6. Tratamentul sindromului miasteniform paraneoplazic Eaton-Lambert

EMG clarifică imediat natura particulară a defectului sinaptic, care constă în blocarea eliberării cuantelor de ACH din stocul presinaptic.

Evoluția simptomelor miasteniforme nu respectă un paralelism cu

Scanned with OKEN Scanner

cea a procesului tumoral, defectul sinaptic persistînd după ablaţia tumorii (100). Caracterul rezidual al simptomatologiei impune o terapie cu guanidină, substanţă ACH-eliberatoare, în doze de 20—50 mg/kg, care asigură un control satisfăcător al funcţiei sinaptice, chiar dacă evoluţia tumorii pulmonare este inexorabilă (91, 134).

Bibliografie

1. ABEL VON M., KOHLMEYER K. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1966, 15, 699—701.
2. ABRAMSKY O., AHARONOV A., TEITELBAUM D., FUCHS S. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1973, 32, 684—687.
3. ANGELINO P. F., VACCA G. — *Minerva med.*, 1964, 55, 83—87.
4. ARTS F. W., OOSTERHUIS H. S. — *Neurology (Minneap.)*, 1975, 25, 1 088—1 090.
5. AUREGGI A., CIRELLI A., VIRNO F., LACAVA V., NIGRO G. — *Med. clin. sper.*, 1970, 20, 1—18.
6. BAIRD W. L. M., REIO A. M. — *Brit. J. Anaesth.*, 1967, 39, 775—780.
7. BALZEREIT VON F. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1966, 26, 1 194—1 196.

7 a. BARUES A. D., — *Postgrad. Med. J.*, 1976, 52, 110—111.

8. BARWICK D. D., NEWELL D. J., WALTON J. N. — *Neurology (Minneap.)*, 1963, 13, 1—12.
9. BARWICK D. D., WALTON J. N. — *Amer. J. Med.*, 35 : 646—653 (1963).
10. BECKMANN R. — *Mschr. Kinderheilk.*, 1968, 116, 535—539.
11. BECKMANN R., FEIRICH-LEUBE H. —*Ther. d. Gegenw.*, 1970, 5, 3—23.
12. BERGSTRÖM K., FRANKSSON C., MATELL G., REIS VON G. — *Europ. Neurol.*, 1973, 9, 157—167.
13. BERGSTRÖM K., FRANKSSON C., MATELL G., NILSSON B. Y., PERSSON A., REISS VON G., STENSMAN R. — *Europ. Neurol.*, 1975, 13, 19—30.
14. BISCHOFF A. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1962, 87, 1 793—1 796.
15. BLIETZ VON R. — *Fortsch. Med.*, 1970, 19, 178—186.
16. BONDUELLE M., GUILLARD A. — *Therapie*, 1963, 18, 517—521.
17. BRAUN S., AUREL M., COSTE F., DELABARRE F. — *Sem. Hôp. Paris*, 1967, 41, 1 717—1 720.
18. BRUNNER N. G., NAMBA T., GROB D. — *Neurology (Minneap.)*, 1972, 22, 603—610.
19. CACCIARI E., TASSONI P., COMELLINI L., MEI V., CORSINI F. — *Bull. Soc. ital. Biol. Sper.*, 1966, 43, 90—92.
20. CAPE A. C., UTTERBACK R. A. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1969, 32, 290—296.
21. CAPE A. C. — *Bull. Los Angeles neurol. Soc.*, 1972, 37, 124—130.
22. CHURCHILL-DAVIDSON H. C., RICHARDSON A. T. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1952, 15, 129—132.
23. CHURCHILL-DAVIDSON H. C., RICHARDSON A. T. — *Lancet*, 1957, 1, 1 221—1 224.

23 a. COHAN S. L., DRETCHEN K. L., NEAL A. — *Neurologi (Minneap.)*, 1977, 27, 299—301.

24. COHEN I. R., STAVY L., FELDMAN M. — *J. exp. Med.*, 1971, 132, 1 055—1 070.
25. COIRAULT M. R. — *Nouv. Arc. Hosp.*, 1966, 1, 1—3.
26. DAM H., SONDERGAARD E. — *Zschr. Ernährungwschft.*, 1970, 10, 79—82.
27. D'AMICO D., GIRON G., CORDIANO C., BIASIATO R. — *Acta chir. ital.*, 1970, 26, 1—10.
28. DELWAIDE P. J., SALMON J., VAN CAUWENBERGE H. — *Acta neurol. belg.*, 1967, 67, 701—712.
29. DEMIS D. J., BROWN C. S., CROSBY W. H. — *Amer. J. Med.*, 1964, 37, 195—198.
30. DEMOS J., LAQUECHE A., FORQUET D. — *Arch. franç. Pédiat.*, 1968, 25, 163—179.
31. DE PRÀ M. — *Minerva pediat.*, 1965, 17, 1 734—1 736.
32. DE TONI E. JR., MARIOTTI L. — *Minerva pediat.*, 1961, 13, 266—269.
33. DE VIVO C. D., ENGEL K. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1970, 33, 62—67.

Scanned with OKEN Scanner

158. SOMERS J. E., WINER N. — *Neurology (Minneap.)*, 1966, 16, 761—765.
159. SÖVIK O., STRÖMME J. H., FOLKERS K. — *Acta paediat. scand.*, 1971, 60, 428—432.
160. SPENCER G. E. — *J. Bone Jt. Surg.*, 1967, 49 A, 1 201—1 207.
161. STEPIEN L. — *Pol. Med. J.*, 1970, 9, 1 219—1 224.
162. STÖGMANN W. — *Arch. Kinderheilk.*, 1971, 182, 264—273.
163. SZOBOR A. — In: Crisos in myasthenia gravis, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1970.
164. TETHER J. E. — *J. K. med. Ass.*, 1967, 65, 143—145.
165. THEVENARD A. — *Rev. Neurol.*, 1954, 90, 107—111.
166. THOMSON W. H. S., GUEST K. E. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1963, 26, 111—122.
167. TOMASKIEWICZ J. A. — *Mschr. Kinderheilk.*, 1963, 111, 191—193.
168. TONAZZI A. — *Europ. Med.*, 1966, 2, 40—57.
169. TORDA C., WOLFF H. G. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1951, 66, 163—170.
170. TUNCBAY T. O., BOSHES B. — — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1966, 135, 98—109.
171. VON REIS G., LILJESTRAND A., MATELL G. — *Acta neurol. scand.*, 1965, 41, 463—471.
172. WARMOLTS J. R., ENGEL W. K., WHITAKER F. — *Lancet*, 1970, 2, 1 198—1 199.
173. WARMOLTS J. R., ENGEL W. K. — *New Engl. J. Med.*, 1972, 286, 17—20.
174. WEISS I. W., FISCHER L., PHANG J. M — *Ann. int. Med.*, 1971, 74, 933—936.
175. WESTERBERG M. R., MAGEE K. R., SHIDEMAN E. F. — *Neurology (Minneap.)*, 1953, 4, 302—308.
176. WINER N., MARTT J. M., SOMERS J. E., WALCOTT L., DALE H. E., BURNS T. W. — *J. Lab. clin. Med.*, 1965, 66, 758—767.
177. WULLEN F., KAST G., BRUCK A. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, 14, 667—671.
178. YUILL G. M., SWINBURN W. R., LIVERSEDGE L. A. — *Lancet*, 1970, 2, 854.

Scanned with OKEN Scanner

PATHOLOGY OF THE MOTOR UNIT

H. Radu

This monograph deals, for the first time in the romanian medical literature, with the problem of the pathology of motor units, which, by its incidence, the severity of the implications, both heuristical and social, represents a dominant aspect of the present neurological pathology.

In this work are presented the most recent data from the specialized literature, including the results obtained by the author over a period of more than 10 years, in one of the largest group of cases investigated.

Chapter I — The concept of motor unit is defined in morpho-physiological terms and the existence of distinct types of motor units adapted to tonic and phasic function, is documented. Their philoand ontogenetic developement and the mozaicism of striated muscle is analysed in connection to the interrelationships existing between spinal motoneuron and inervated contractile structures. In the same line an analysis is made of the functional plasticity of motor units and the role of this plasticity in the modelling of the motor function.

Chapter 2 — This chapter deals with aspects of general pathology of the motor unit. Electrophysiologic, histo-enzymatic, ultrastructural and immunopathologic aspects are presented in succession, which are the most characteristic for various affections of the motor unit. Modern research methods (such as quantitative computerized electromyography, quantitative histo-enzymology etc.) and the correlative strategy of multidisciplinar research are emphasized.

Chapter 3 — This is dedicated to the neurological semiology of the motor unit, and a succesive description is made of amyotrophies, muscular force deficiencies, hypertrophy, tonus alterations, modifications of the reflexes, spontaneous movements, symptoms following lesions of cranial nerves, myotonia, sensory and psychic manifestations.

Data of classical semeilogy are presented in a critical manner, in the frame of the pathophysiological motivation.

Chapter 4 — This is the first chapter dealing with the special aspects of the monograph, the pathology of the spinal and central motor neuron. After an introduction discussing the trophic role of innervation (special attention being given to the axoplasmatic transport), the main clinico-genetic aspects of denervation are presented: infantile anj juvenile spinal amyotrophies LAS and its phenocopies, as well as some rare or doubtful syndromes.

The decisive role of paraclinical investigations in the diagnosis and the study of the evolution of denervations is stressed.

Chapter 5 — Here are presented the most significant data concerning polyneuropathies. An original, bi-dimensional classification, considering both morpho-metabolic criteria and the etiological ones, presents axonal and demyelinating neuropathies. Pathological aspects are preceded by the most recent pathophysiological data, as well as data concerning the metabolism of the motor nerve.

Without being strictly within the frames of the monograph, sensory neuropathies are succintly described, to the extent they represent an illustration of certain metabolic or morphological types.

Scanned with OKEN Scanner

In this chapter are also presented the results of nerve biopsies, the particular significance of this type of investigation for the diagnosis, being stressed.

Chapter 6 — This chapter is dedicated to the motor end-plate. After a review of the most recent data concerning ultramicroscopical structure, electrophysiology and pharmacology of the end-plate, aspects of clinic of synapti patology are described, according to a scheme that considers — on the basis of electro-physiologic and pharmacologic criteria — three pathological categories: myasthenia-„disease". the myasthenia sympton and myasthenia-like syndromes — these last being illustrated by the Eaton-Lambert syndrome.

Particular attention is given to a critical analysis of the pathophysiology of synaptic blocks. Muscular lesions encountered in myasthenia, are also presented, as well as the thymic ones.

Immunitary pathogenesis of myasthenia is presented, in the frame of thymus-myasthenia relationships.

Chapter 7 — This chapter discusses the progressive muscular dystrophies. Following a description of clinical and genetic particularities of various forms of dystrophy, an analysis is made of the reality, or lack of reality, of some clinical types that have been defined by classical semiology. On the basis of paraclinical (enzymatic, electromyographic and morphologic) elements the author draws some conclusions on the present taxonomy, based on genetic criteria.

The still obscure pathogenesis of the dystrophic process is presented in the light of the latest data, indicating the existence of a membrane defect, as a base of the dystrophic process.

Chapter 8 — This includes a presentation of some particularly actual aspects, such as the pathology of cellular sub-structures, in the frame of which sarcolemal, mitochondrial, sarco-tubular pathological aspects are presented, as well as those involving the contractile elements, the sarcoplasmatic elements and the pathology of myogenesis.

The presentation of the pathology of cellular substructures is one of the original aspects of the monograph, in a field in which the author has made original contributions that can be considered a priority. Thus, the author suggests that, with the technical and conceptual progresses, all the affections of the motor unit will be better characterized in the future from the morphological and metabolic standpoints.

With regard to the pathology of the sarcolema a presentation is made of myotonies and of paroxystic, dyspotassemic paralysis.

Chapter 9 — Includes a description of polymyosites and related disorders.

Following a description of the prototype represented by the primary polymyositis, muscular modifications in collagenoses are examined, as well as those occuring in cancer and in other systematic diseases. An overview is provided on the muscular involvement in general pathology, for which the muscular tissue is in many cases, a faithful transducer.

In the same frame, of correlations between the muscular and the general pathology, chapter 10 contains a description of endocrine myopathies.

Some affections, the classification of which within a strictly defined field is debatable, have been included in a Varia section of the monograph. Such is the case of malignant hyperpyrexia, of muscular tumours, arthrogriposis etc., These are presented as disputed elements of various nosologic groups (arthrogriposis), or as elements belonging to new chapters, such as that of infections (epidemic polymyalgia).

The genetics of affections of motor unit is presented in a separate chapter, because of the numerous transition forms, clinically impure, although clearly defined genetically, and many phenocopies. Possibilities for genetic prophylaxis are stressed in these cases, as the only realistic therapeutic attitude et present heuristical moment.

Each genotypical formula is illustrated by genealogical trees that are published for the first time.

Some mathematical methods are also presented, which can be useful for the evaluation of the empiric risks.

When the existing data allow, such as in the case of glycogenoses, the problems are discussed in terms of molecular genetics.

The differential diagnosis of affections involving the motor unit is presented schematically and in tables that facilitate a rapid orientation, these can be further developed by the study of the corresponding chapters. Thus an algorhythm in the differential diagnosis can

Scanned with OKEN Scanner

be imagined, applicable to most of the situations revealed by the clinic.

The last chapter of the monograph is dedicated to the most desolate aspect of the pathology of motor units, namely therapy. In spite of difficulties imposed by the fact that the background of the problem is unknown, a moderate optimistic view can be taken, justified by the possibility to cure some polymyosites and polyneuropathies, by the possibility to control myasthenia and to limit the invalidity in other diseases of the motor unit. Myopathia is not a sentence but a medical term and this concept should encourage studies in the field of muscular diseases.

The monograph is backed by more than 2500 references, recorded in alphabetical order at the end of each chapter.

The figures, which are entirely original, illustrate clinical, electrophysiological, metabolic and morphological aspects described in the text.

A subject index facilitates the orientation.

This monograph presents systematically the most recent studies in a rapidly developing field, especially as a result of the fact that the direct approach to the affected tissue the nerve and the muscle is possible. The direct study has had positive effects, especially concerning the investigative methodology, also in other fields of pathology, allowing to check rapidly indirect methods.

This work will interest neurologists, biochemists, geneticists, electrophysiologists, pediatricians and neuro-pathologists.

Scanned with OKEN Scanner

NADH (5) T_1 — SDH (5) T_1 — GPDH (5) T_2

Soluție de incubație stoc:	
NBT sau TNBT (4 mg/ml)	2,5 ml
Tampon TRIS 0,2 M pH 7,4	2,5 ml
$MgCl_2$ 5 mM	1,0 ml
Apă distilată	3,0 ml

Medii de incubație

Sol. stoc.	0,9 ml	Sol. stoc	0,9 ml	Sol. stoc.	0,9 ml
Apă dist.	0,1 ml	Na-succi-	2,5 M	di-Na-gli-	
NADH	2,0 mg	nat	0,1 ml	cerol-3-fos-	
				fat 1 M	0,1 ml
				Menadion	0,2 mg

pH ajustat la 7,0—7,1

METODA
1. Secțiuni criostat 5—10 u.
2. Incubare la 37°, 10—60′ (aprox. 0,2 ml mediu de incubație/secțiune), sub control microscopic.
3. Imersare în formol salin 15% timp de 15 minute.
4. Spălare cu apă de robinet.
5. Deshidratare, montare.

REZULTAT: Prezența depozitelor albastre de diformazan indică activitatea enzimei.

Miofosforilază (2)

Mediu de incubație		
Tampon acetat 0,2 M pH 5,6	10	ml
Adenosin-5-monofosfat, sare Na	10	mg
Glucozo-1-fosfat	50	mg
NaF 0,2 M	1,25	ml
Insulină	1	pic.
Glicogen	1	mg
Apă distilată	6,25	ml
P.V.P.	0,90	g

pH ajustat la 5,7

METODA
1. Incubare la 37°, 30—60′.
2. Spălare cu apă distilată.
3. Developare cu Lugol 1 : 10 timp de 1 minut.
4. Montare Lugol-glicerină.

REZULTAT: activitatea enzimatică este marcată de apariția unor depozite albastre.

Prelevarea trebuie să țină cont de următoarele principii:
1) Se indică prelevarea de fragmente suficient de mari (minimum 7×7 15—20 mm).
2) Pentru studiu la microscopul electronic se fixează imediat după prelevare în glutaraldehidă soluție 5%, sau acid osmic 1%.
3) Pentru studiile enzimatice, fragmentele nu se fixează, ci se răcesc imediat în azot lichid. Pentru izolarea subfracțiunilor celulare, piesa este menținută imediat la +4°, temperatură la care sînt executate toate operațiile ulterioare.

Scanned with OKEN Scanner

Miofosforilază (2)

Mediu de incubație		
Tampon acetat 0,2 M pH 5,6	10	ml
Adenosin-5-monofosfat, sare Na	10	mg
Glucozo-1-fosfat	50	mg
NaF 0,2 M	1,25	ml
Insulină	1	pic.
Glicogen	1	mg
Apă distilată	6,25	ml
P.V.P.	0,90	g
pH ajustat la 5,7		

METODA
1. Incubare la 37°, 30—60′.
2. Spălare cu apă distilată.
3. Developare cu Lugol 1 : 10 timp de 1 minut.
4. Montare Lugol-glicerină.

REZULTAT: activitatea enzimatică este marcată de apariția unor depozite albastre.

ATP-ază pH 10,4 (4)

Soluție de fixare:
Formaldehidă 5%
Na-cacodilat 0,20 M
$CaCl_2$ 0,68 M
Sucroză 0,34 M

Soluție de preincubație
2-amino-2-metil -1-propanol 0,1 M
$CaCl_2$ 0,018 M
pH ajustat la 10,4

Mediu de incubație:	
Na-barbital 0,1 M	20 ml
$CaCl_2$ 0,03 M	30 ml
ATP	76 mg
pH ajustat la 9,4	

METODA
1. Imersia secțiunilor în soluție de fixare 4—5′ la temperatura camerei.
2. Spălare cu tampon TRIS-HCl 0,1 M + + $CaCl_2$ 0,018 M pH 7,8.
3. Imersia secțiunilor în soluție de preincubație 15′.
4. Spălare repetată în tampon TRIS.
5. Incubare în mediu de incubație. 45′ la 37° 30′
6. Spălare repetată cu apă de robinet.
7. Imersie în $CoCl_2$ 2% timp de 3 minute.
8. Spălare cu apă de robinet.
9. Developare în sulfură de amoniu 1/30.
10. Spălare, deshidratare, montare.

Imersia secțiunilor în soluție de preincubație timp de 10′.

REZULTAT: prezența de depozite negre marchează activitatea enzimei.

ATP-ază pH 4,35 (4)

Soluție de preincubație:
Tampon veronal-acetat 0,1 M pH 4,35

ATP-ază de rutină pH 9,4 (1) (miofibrilară)

Soluție de preincubație		
Na-barbital 0,1 M	2	ml
$CaCl_2$ 0,18 M	2	ml
Apă distilată	6	ml
pH ajustat la 9,4		

Alți autori (1) recomandă preincubație la pH 4,6 și 4,2 după care se aplică tehnica ATP-azei de rutină

Mediu de incubație:		
Na-barbital 0,1 M	2	ml
$CaCl_2$ 0,18 M	1	ml
Apă distilată	7	ml
ATP, sare di-Na	25	mg
pH ajustat la 9,4		

METODA
1. Preincubare la temperatura camerei timp de 15 minute.
2. Incubare la 37° timp de 45′.
3. Spălare în 3 băi de $CaCl_2$ 1% total 10 minute.
4. Imersia în $CoCl_2$ 2% timp de 3′.
5. Spălare în 4—8 băi de Na-barbital 0,01 M
6. Spălare cu apă de robinet 10—60″.
7. Imersie în sulfură de amoniu 1% timp de 20—30″.
8. Spălare cu apă de robinet.
9. Deshidratare, clarificare, montare.

REZULTAT: prezența de depozite negre marchează activitatea enzimei.

Metodă rapidă de examinare a țesutului muscular (3)

Amestec Gömöri:		
Cromotrop 2R	0,6	g
Fast green	0,3	g
Ac. fosfotungstic	0,6	g
Ac. acetic glac.	1,0	ml
Apă dist. ad	100,0	ml
pH ajustat la 3,4		

METODA
1. Secțiuni de 2—10 u la criostat (—25°). Nu se fixează!
2. Colorare cu hematoxilină Harris timp de 3′.
3. Spălare rapidă în 3 băi de apă distilată.
4. Colorare cu amestec Gömöri timp de 10′.
5. Diferențiere în acid acetic 0,2%.
6. Deshidratare, montare.

REZULTAT: miofibrilele în verde cu banda A mai întunecată decît banda I; rareori benzile Z ale miofibrilelor pot apărea în roșu. Materialul intermiofibrilar apare roșu strălucitor.

nimum 7×7 15—20 mm).
pă prelevare în glutar-

răcesc imediat în azot
nediat la +4°, tempera-

Bibliografie

1. DUBOWITZ V., BROOKE M. H. — Muscle Biopsy: A Modern Approach, Ed. W. B. Saunders, 1973.
2. ERANKÖ O., PALKAMA A. — *Histochem. Cytochem.*, 1961, 9, 585.
3. ENGEL W. K., CUNNINGHAM G. G. — *Neurology (Minneap.)*, 1963, 13, *11*, 920—923.
4. GUTH L., SAMAHA F. J. — *Exp. Neurol.*, 1969, 25, 138—140.
5. PEARSE A. G. E. — Histochemistry: Theoretical and Applied, vol. II, ed. a III-a, Ed. J. și A. Churchill Ltd., London, 1972, p. 1342—1344.

Scanned with OKEN Scanner

INDICE ANALITIC

Absenţa controlului respirator pe substrat de α-glicerofosfat 340
Absenţa fibrelor
— T_{2A} 310
— T_{2B} 360
Acetazolamidă în tratamentul PPF 487
Acetilcarnitintransferaza 336
Acetil CoA 224
Acetilcolină
— funcţie trofică 147
— inactivare 143, 232
— izoenzimă 230, 251
— sinteză 143, 232
ACH 143, 232
ACH exogenă 226
Acid
— Δ-aminolevulinic 194
— carboxilic 314
— fitanic 123
— lactic 483
— sialic 174, 366
— vanilmandelic 212
Acidoze tubulare 422
Acizi
— fosfatidici 174
— graşi C_6; C_7 192, 335
— monocarboxilici 455
— nucleici 348
Acomodare negativă 28
Acromegalie 111, 152
Acropatia ulceromutilantă Thévenard 128, 132
ACTH 498
Actină 23, 149, 297
Actinomicina D 146, 434
Activare (fenomenul de) 313
Activitate
— anticolinesterazică 309
— bioelectrică — spontană 32, 149, 415
— de inserţie 32, 418
— Activitate enzimatică 273, 419
— fibrilatorie 143, 145, 393, 424
— fosforilazică 355, 362, 397
— glicolitică 357, 358
— lipazică 145
— lizozomală 276, 353
— miofosforilazică 362
— oxidativă 18, 338
— pinocitozică 352
— proteinchinazică 314
— pseudomiotonică 357
— regenerativă 394
— repetitivă 34
— de tip — dublet 421
— miotonic 277
— multiplet 432
— triplet 421, 432
— ribozomală 146
— transhidrogenazică 294
Actomiozina 280
Acţiune decuplantă 334
Acuitate auditivă 116
A-γ-globulină 401
A-α-lipoproteinemie (vezi boală Tangier) 131, 207
A-β-lipoproteinemie (vezi boala Bassen-Kornzweig) 125, 131, 201, 208, 271
Adenilciclaza
— musculară 278, 416
— sarcolemală 281, 356, 359, 416
Adenom hipofizar 126
Adinamia episodică ereditară Gamstorp 325, 457, 458, 487
Adrenalină 314
Adrenergic (receptor) 416
Afectarea multiplă
— a nervilor cranieni 129
— a neuronului motor 459
— musculară în disfuncţiile cortico-suprarenale 422

Afectarea primară a mușchilor faciali 127
— rizomelică 422
Aferențe de origine fuzală 18
Agenezie 95
— de corp calos 430
— de pectoral 93
— musculară 429
Agenți miotono-inductori 455
Aglomerări mitocondriale 63, 271
Agregate tubulare 60, 324
Alcaloizii din veratrum 234
Alchilfosfați 490
Alcoolism cronic 126, 131
Aldolaza N-acetilneureminică 368
Aldosteron 420
Alela
— agravantă în distrofia miotonică 454
— modificatoare în distrofia miotonică 455
— nesecretoare 456
— secretoare 456
Alelele m_1 și m_2 în distrofia miotonică 454
Algii oculare 115
Alterații miofibrilare în polimiozite 397
Alterări
— structurale mitocondriale în miopatii endocrine 415
— variate ale benzii Z 150
Ambenonium chloride 489
α-amilaza 337, 357
Amilo-1,6-glucozidaza 356, 360, 364
Amilo-1,6—1,4-transglucozidaza 358, 364
Amiloidoza generalizată 194
Aminoacidurie selectivă 273
Δ-amino-levulinic sintetaza piridoxal dependentă 194
Aminopterină 496
Amiotrofie
— benignă 456
— bineuronală 148
— din gigantismul hipofizar 423
— din leziunile de plex 97
— distală 152, 156, 162
— mielopatică 96
— nevralgică 130
— neurogenă 119, 120, 148, 151
— petroneală Charcot-Marie-Tooth 456, 461
— primitivă 94, 96
— prin leziuni ale nervilor periferici 97
— prin neutilizare 108
— radiculară 96
— rizomelică 422, 423
— scapulo-peroneală 154
— secundară 94, 96
— selectivă 95
— spinală benignă 101
— infantilă tip Werdnig-Hoffmann 128, 152, 153
Amiotropie spinală juvenilă Wohlfart-Kugelberg-Welander 148
Amiotrofia
— spinală Kugelberg-Welander 262, 460
— progresivă 148, 460
— pură 151
— scapulo-peronieră 154
— tip Aran Duchenne 148, 156
— tip SLA 156, 418
AMP ciclic 416
Amplitudine PUM 37
Amprente digitale (leziuni tip) 341
Analiza
— morfometrică a biopsiei musculare 278
— parametrică automată a electromiogramei 44
— de segregație 449
Anemie pernicioasă 126, 418
Anestezice 233
Angioame 429
Angiopatia diabetică 395
Anomalii
— ale genei operatoare în glicogenoze 362
— bioelectrice 153
— cromozomale în distrofia miotonică Steinert 454
— faciale 456
— histoenzimatice 418, 433
— mitocondriale în miopatia mitocondrială din oftalmoplegii 273
— scheletice în DMP Duchenne 126
Antepoziția 454
Antibiotice polienice 314
Anticipația 454
Anticolinesterazice 189, 234, 235, 240, 245, 247, 251, 270, 489
Anticorpi
— antimușchi 81, 123, 240, 247, 401
— antinucleari 248
— antitimus 250
— antitiroidieni 123, 248
— antitoxoplasma 82
Antigeni
— musculari 402
— tisulari specifici 400, 402
Aparatul
— Golgi 323
— subneural 222
Aplatizarea undei T 321
Apo — LP — ser 208
Apo — LP — tr 208
Arahnodactilie 408
Arborizație terminală 224, 415
Areflexie osteo-tendinoasă 118, 153, 157
Arginina 160, 273
Arie motorie frontală 158
Arilsulfatazele în polineuropatia metacromatică 206
ARN ribozomal 346

Scanned with OKEN Scanner

ARN viral 399
Arterită
— necrozantă în periarterita nodoasă 405
— temporală 405, 406
Artrogripoză multiplă congenitală 461, 498
Arytenoideus transversus 25
Asistența respiratorie în miastenie 488
Astrocitoză tip Bergmann 340
Ataxie cerebeloasă progresivă 271
ATP-aza
— acidă 45
— actomiozinică 22, 23
— bazică 45
— endogenă oligomicinorezistentă 295
— sarcolemică Na, K activabilă 281, 318
— Mg^{++} activabilă 23
— miofibrilară 19, 357
— miozinică 43, 45, 298
ATP-aza
— mitocondrială 334
— preincubație acidă 45
— sarcoreticulară 435
Atrofie
— cortico-striato-spinală (Jakob Creutzfeld) 162
— dermică 428
— gonadică 306
— indiscriminată 430
— insulară 149, 276
— musculară 94, 119, 120, 142, 271, 405, 462
— Aran Duchenne 161
— scapulo-peroneală 462
— optică 122
— perifasciculară 73, 395
— peronieră 157, 162
— selectivă
— T_1 73, 342, 395, 417, 419
— T_2 73, 145, 150, 395, 421, 422, 424, 435
Atropină 492, 493
Autofagozomi 359
Autoinhibiție 144
Autoreinervare 22
Avort selectiv 456
Axializare 274
Axonotmesis 184, 187
Axoplasmă 224
Axotomie 147, 336
Azatioprină 485, 496

Balonizări neuronale 150
Banda
— A 401
— I 276, 297, 311, 341
— M 158, 297
— Z 150, 158, 276, 297, 311, 341, 397, 435
Bastonașe intranucleare 342
Bazofilie 48, 49, 149, 419
Biceps brahial 25, 262
Biochimie musculară 357
Biopsie
— de cerebel 339
— musculară 123, 151, 267, 270, 273, 406, 409
Biosinteza glicogenului 354
Birefringență 296, 297
Blefarospasm 121
Bloc
— atrioventricular 271
— botulinic 243
— competitiv 234
— de nonpolarizare 234
— indus de antibiotice 243
— indus de hemicolină 244
— postsinaptic 244
— presinaptic 244
Blocare imunologică 22
Blocări articulare 428
Boală
— Addison 422
— Alzheimer 160
— Bassen-Kornzweig 125, 131, 201, 208, 271
— Batten-Turner 444
— Besnier-Boeck-Schaumann 404
— Biermer 192
— Bornholm 130, 437
— canceroasă 235
— Charcot-Marie-Tooth 132, 162, 197, 357
— Cushing 422
— Dejerine-Sottas 132, 185, 200, 201, 202
— Fazio-Londe 161
— Friedreich 131, 132, 162, 180, 201, 462
Boală
— Gamstorp 458
— Gaucher 174
— Haff 436
— Hashimoto 361
— Hodgkin 403
— Horton 211
— Isaacs 309
— Jakob-Creutzfeld 162, 209
— Krabbe 206
— Kuru 161
— Leber 197
— Marek 200, 203
— McArdle 130, 361
— Niemann-Pick 128, 209
— Oppenheim 117
— Paget 304, 359, 456
— Pompe 63, 71
— Recklinghausen 434
— Refsum 122, 128, 132, 202
— Sjörgen 487
— Steinert 452
— Tangier 131, 207
— Thomsen 313, 457
— Von Gierke 433
— Werdnig-Hoffmann 125, 142, 149, 150, 151, 152, 162

Scanned with OKEN Scanner

Tropomiozina B — 280, 297, 345
Troponina
— I caracteristică 24, 297
— C comună 24
TSH 416, 418
TTX 32, 144, 145, 224, 232, 233, 316
Tuberculi epiteloizi 404
Tuberculoză sacro-iliacă 110
Tulburări
— afective în miastenie 115, 116, 136, 137
— ale motilității oculare 123
— cardio-vasculare 115, 389
— de articulare 115
— — deglutiție 115, 129
— — fonație 115
— — relaxare de tip miotonic 417
— — sensibilitate
— obiectivă 130, 131, 409
— dureroasă 130
— subiectivă 129, 130
— vibratorie 131
— de tip radicular 130, 131
— de supt 153
— digestive 115
— distonice 162
— motorii extrapiramidale 112
— psihice în cursul sau în urma crizelor miastenice 116, 136
— senzitive 162, 115
— senzoriale 115
— trofice 132
— vegetative 126
TUM 371
Tumori
— cu componență rabdomioblastică 434
— extramedulare 118
— metastatice 433, 434
— musculare 128
— primitive 433
— timice 250
Turnover
— ARN 150, 482
— energetic 24

Ubretid (B_c — 51) 489
Unda
— monofazică pozitivă 33
— T 389, 392
Unitate motorie
— lentă (LR) 19, 22
— rapidă
— fatigabilă (RE) 19, 22, 23, 24
— rezistentă (RR) 19, 23, 24
— restantă în denervări 149
Unități de membrană 176
Uridină ^{3}H-5 150, 158
Uremie 130
UTP 482
Vacuole
— autofage 63, 71, 397
— de tip 3 359
— intermediare 323
— floride 322
— mature 323
— multiple 399
Vacuolizare hidropică 394, 430
Valoarea reală a ratei mutaționale 448
Valori RIC 416
Variabilitatea
— dimensională a fibrelor 419
— interfamilială 460
— intrafamilială 460
Variații de excitabilitate 18
Varus equin 122, 431
Vasa nervorum 211
Vastul
— lateral 24, 267
— medial 267
Vectoare — asimptomatică 280
Vectoare
— de afecțiuni letale X-recesive 446
— — DMP Duchenne 442
— posibilă 445, 446
— probabilă 445, 446
— sigură 445, 446
— simptomatică 446
Vezicule
— sinaptice 222
— subsinaptice 223
Vitamina B_{12} în conversiunea propionil CoA — succinil CoA 192
Viteza de
— conducere
— motorie 394, 404
— senzitivă 404
— contracție 32, 416
— de polarizare 315
— încorporare a aminoacizilor marcați 281

Scanned with OKEN Scanner

— propagare a potențialului de acțiune 44
— sedimentare a hematiilor (VSH) 392, 406
Vitiligo 391
Virus
— Coxackie — Ag 399, 401
— Epstein Baar 205
— latent 401
Viscozitate 281
Voce nazonată 115

Zona
— cromatolitică 150
— Sommer 161
Zigzagări ale striei Z 311

X_m — factor 448

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte: Dr. M. ȚUNDREA
Tehnoredactor: VIOLANDA LEORDEANU

Bun de tipar: 18. VII. 1978. Formatul: 16/70×100.
Hîrtie: Cretată 70×100/70. Coli de tipar: 33,25.
Tiraj: 4 000 ex. + 75 ex. S.P. + 40 expoziție.

Tiparul executat sub comanda nr. 552,
la Întreprinderea Poligrafică „Crișana",
Oradea, str. Moscovei nr. 5.
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner